

1/2141

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

EFFECTOS BIOLOGICOS DE LAS DOSIS BAJAS DE RADIACION EN FETOS DE
RATAS

Maria Elena Sánchez Santos



Madrid, 1991

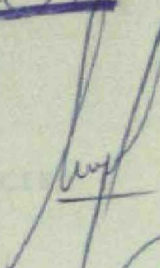


Reg. F.M. 11.193

UNIVERSIDAD
AUTONOMA
DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de Apto Cum Laude

Madrid, 18 de Julio de 1991

FACULTAD DE MEDICINA


UNIVERSIDAD AUTONOMA

MADRID

TITULO:

"EFECTOS BIOLOGICOS DE LAS DOSIS BAJAS DE RADIACION EN FETOS
DE RATAS"

Doctoranda:


María Elena Sánchez Santos

Director:

Dr.D. Emilio Delgado Baeza

Madrid, 1991



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD
HOSPITAL DE LA S.S. "LA PAZ"
Laboratorio de Microcirugía
Experimental

D. EMILIO DELGADO BAEZA. DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL.
DIRECTOR DEL LABORATORIO DE MICROCIURUGIA EXPERIMENTAL.
HOSPITAL " LA PAZ". MADRID.

DÑA. CELIA MIRALLES FLORES. DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL.
INVESTIGADORA. LABORATORIO DE MICROCIURUGIA EXPERIMENTAL.
HOSPITAL " LA PAZ". MADRID.

CERTIFICAN que Dña. ELENA SANCHEZ SANTOS, Licenciada en Medicina y Cirugía, Médico Adjunto del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital " La Paz", ha realizado bajo nuestra Dirección el trabajo titulado " EFECTOS DE LAS BAJAS DOSIS DE RADIACION EN FETOS DE RATAS " y que reúne méritos suficientes para optar al Grado Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, a efectos académicos, firmamos el presente certificado en Madrid a diez de Julio de mil novecientos noventa y uno.

Fdo. Dr. Emilio Delgado Baeza

Fdo. Dra. Celia Miralles Flores

Ponente : Dr. D. José María Peña Sánchez de Rivera
Profesor Titular del Departamento de Medicina .
Facultad de Medicina.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. EMILIO DELGADO BAEZA, Director del Laboratorio de Microcirugía Experimental del Hospital La Paz de Madrid, director de la presente Tesis Doctoral.

A la Dra. Dña. CELIA MIRALLES FLORES, investigadora del Laboratorio de Microcirugía Experimental del Hospital La Paz de Madrid, co-directora de la presente Tesis Doctoral.

Al Dr. D. JOSE MARIA PENA SANCHEZ DE RIVERA, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma, ponente de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. ANTONIO SERRADA HIERRO, físico jefe de sección del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital La Paz de Madrid.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital La Paz de Madrid.

A mi marido, Regino

A mis hijos, Regino y Virginia

A mis padres

A mi hermana

A José Antonio y Jesús

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Laboratorio de
Microcirugía Experimental del Hospital La Paz

ABREVIATURAS

1. *Arceuthobium* (Fries) Sacc.

2. *Arceuthobium* (Fries) Sacc.

3. *Arceuthobium* (Fries) Sacc.

4. *Arceuthobium* (Fries) Sacc.

5. *Arceuthobium* (Fries) Sacc.

6. *Arceuthobium* (Fries) Sacc.

7. *Arceuthobium* (Fries) Sacc.

8. *Arceuthobium* (Fries) Sacc.

9. *Arceuthobium* (Fries) Sacc.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS.

BRH: Bureau of Radiological Health (Estados Unidos).

cGy: centigray (= 1 rad).

CHR: Capa hemirreductora.

Ci: Curio.

d: día.

DNA: ácido desoxirribonucleico.

erg: ergio.

gr: gramo.

Gy: gray (=100 rad).

h: hora.

ICRP: Comisión Internacional de Protección Radiológica (Estados Unidos).

Kev: Kiloelectrónvoltio.

Kv: Kilovoltio.

LET: Transferencia lineal de energía.

MeV: Megaelectrónvoltio.

m: metro.

mm: milímetro.

min: minuto.

mSv: millisievert

n: número de casos.

NCRP: National Council on Radiation Protection (Estados Unidos).

OIEA: Organismo Internacional de la Energía Atómica.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

R: Roentgen (unidad de exposición radiológica).

rad: radiation absorbed dose (unidad de dosis equivalente).

rem: Roentgen equivalent man (dosis absorbida por el cuerpo humano).

s: segundo.

SNC: sistema nervioso central.

Sv: Sievert (= 100 rem).

1. INTRODUCCION

1.1 GENERALIDADES	1
1.2 ASPECTOS FISICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES	8
1.2.1. Mecanismo de producción de los rayos X	11
1.2.2. Propiedades de los rayos X	12
1.2.3. Dosimetría de las radiaciones ionizantes.....	13
1.3 INTERACCON DE LAS RADIACIONES IONIZANTES CON LA MATERIA VIVA....	16
1.3.1. Mecanismo de las radiolesiones y su repa- ración.....	17
1.3.2. Consecuencias biológicas de las lesiones radio- inducidas.....	17
1.4. LESIONES PRODUCIDAS POR LAS RADIACIONES IONIZANTES DURANTE EL DESARROLLO EMBRIONARIO O FETAL.....	20
1.4.1. Efectos de la radiación en el feto humano.....	21
1.5 ANTECEDENTES HISTORICOS.....	22
2. OBJETIVOS.....	36
3. PLANTEAMIENTO.....	38

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. MATERIAL.....	39
4.1.1. Material biológico.....	39
4.1.2. Material del animalario.....	39
4.1.3. Material de laboratorio.....	40
4.1.4. Material de irradiación.....	40
4.1.5. Material de disección.....	41
5.1.6. Material fotográfico.....	42
5.1.7. Material radiológico.....	42
4.2. METODO.....	
4.2.1. Método de seriación.....	43
4.2.2. Método de irradiación.....	44
4.2.3. Método de morfometría.....	47
4.2.4. Cálculo estadístico.....	54

5. RESULTADOS.

5.1.0. RESULTADOS DESCRIPTIVOS.

5.1.1. Serie Control.....	56
5.1.1.1. Exploración externa.....	57
5.1.1.2. Somatometría fetal.....	57
5.1.1.3. Morfometría fetal radiológica.....	58
5.1.2. Serie irradiada con 150 cGy	
5.1.2.1. Exploración externa.....	62

5.1.2.2.	Somatometría fetal.....	63
5.1.2.3.	Morfometría fetal radiológica.....	64
5.1.3.	Serie irradiada con 10 cGy.....	69
5.1.3.1.	Exploración externa.....	69
5.1.3.2.	Somatometría fetal.....	70
5.1.3.3.	Morfometría fetal radiológica.....	70
5.1.4.	Serie irradiada con 2 cGy.....	75
5.1.4.1.	Exploración externa.....	75
5.1.4.2.	Somatometría fetal.....	76
5.1.4.3.	Morfometría fetal radiológica.....	76
5.2.0.	RESULTADOS COMPARATIVOS.	
5.2.1.	Serie irradiada con 150 cGy versus control....	80
5.2.2.	Serie irradiada con 10 cGy versus control....	84
5.2.3.	Serie irradiada con 2 cGy versus control.....	87
6.	DISCUSION.....	89
7.	CONCLUSIONES.....	124
8.	RESUMEN.....	125

9. TABLAS Y GRAFICAS

10. ICONOGRAFIA

11. BIBLIOGRAFIA.....127

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

1. INTRODUCCION

Los datos disponibles a partir de los últimos accidentes nucleares y de la reevaluación de los ocurridos hace años, indican que el riesgo para la salud humana, asociado a las radiaciones ionizantes es aproximadamente tres veces superior a lo que se creía hace una década.

Los trabajadores profesionalmente expuestos a las radiaciones ionizantes reciben en ocasiones dosis próximas al límite anual permitido y una dosis total durante toda su vida profesional de 100 rem. Esto supone que un 4% de estos trabajadores pueden fallecer a causa de la exposición profesional a radiaciones ionizantes, basándose en los estudios realizados en accidentes nucleares. Por este motivo la ICRP ha anunciado recientemente una reducción del límite de dosis a 2 rem por año.

Para conocer los efectos de la radiación en la población general y establecer un límite de dosis permisible, es necesario extrapolar los datos disponibles a dosis inferiores a los 10 rem, lo que implica que en gran parte son especulativos. Estas circunstancias han llevado a una gran polémica entre distintos organismos oficiales de Estados Unidos sobre la necesidad de bajar el límite anual de dosis permitido en la población general entre 10 y 3 mrem (1).

Se han realizado numerosos estudios sobre los efectos de las radiaciones ionizantes en los supervivientes de las explosiones nucleares de

Hiroshima y Nagasaki y sus descendientes (2,3). Muchos de estos estudios fueron realizados poco después de ocurrido el accidente y se han reevaluado de nuevo (4). Los principales efectos estudiados han sido la carcinogénesis radioinducida en la población expuesta a la radiación y sus descendientes (5,6) y las malformaciones radioinducidas en el feto por exposición a radiación durante la gestación (4).

Con respecto a la carcinogénesis radioinducida en las personas expuestas se sabe que se manifiesta varios años después del accidente. En el caso de la leucemia el tiempo de latencia es corto, de 1 a 3 años, alcanzando la incidencia máxima a los 6-7 años de la explosión (7). En los tumores sólidos el tiempo de latencia es mayor y sólo aparecen cuando la persona superviviente alcanza la edad en la cual aparece el tumor de forma espontánea en la población general, de forma que la radiación sólo activaría el primer escalón mutacional de la transformación de una célula normal en neoplásica (6). Con respecto a la dosis se supone que dosis iguales o superiores a 0,01 Gy pueden ser responsables del 55% de muertes por leucemia en los individuos expuestos y del 8% de los fallecimientos por tumores sólidos (6).

Otro problema que se ha estudiado recientemente es la carcinogénesis radioinducida en niños expuestos intraútero a las radiaciones ionizantes en las explosiones de Hiroshima y Nagasaki. Se han publicado resul-

tados discordantes. Algunos autores han comprobado que el riesgo de padecer cancer aumenta de forma directamente proporcional a la dosis recibida intraútero (5,8), mientras que para otros no se observa un incremento significativo de la mortalidad infantil por cáncer en los supervivientes de la bomba A expuestos durante la gestación (9), ni en niños irradiados intraútero durante exploraciones de radiodiagnóstico realizadas a sus madres (10). Esta discordancia puede deberse a diferencias en el tipo y dosis de radiación y momento de la gestación en que ocurrió ésta (11).

También se ha descrito un incremento en la incidencia por cancer (leucemia y linfomas no Hodgkin) en hijos de trabajadores de centrales nucleares (12), aunque se admiten que pueden influir factores como la exposición durante la gestación o después del nacimiento (13).

Otro de los efectos de las radiaciones ionizantes sobre el feto más estudiados es la aparición de malformaciones congénitas (14,15,16). El estudio inicial de los embriones y fetos expuestos a la radiación en la explosión de Nagasaki permitió comprobar que las madres que estaban a una distancia inferior a los 2000 m del hipocentro y padecían enfermedad por radiación, presentaron un 23% de mortalidad fetal y un 20% de mortalidad neonatal e infantil. Así mismo de los niños nacidos vivos, el 17% presentaba una o más malformaciones y un tamaño craneal medio significativamente

inferior al normal (4). Estos datos se confirmaron posteriormente (17,18, 19). Sin embargo hasta 35 años después de la explosión no se pudo calcular la dosis de radiación que habían recibido los fetos (20).

Posteriormente se comprobó que las malformaciones aparecen con más probabilidad cuando la exposición ocurre en determinados momentos específicos del desarrollo embrionario. Para valorar las lesiones radioinducidas en el feto hay que tener en cuenta factores añadidos como el efecto térmico, estado materno de nutrición y el estrés (21).

Un tema muy controvertido es la posible existencia de un umbral de dosis para la aparición de lesiones radioinducidas. En el caso de retraso mental no se ha podido demostrar la existencia de umbral de dosis en los estadios más precoces de la gestación, mientras que entre las semanas 16 y 25 del desarrollo intrauterino parece ser que el umbral de dosis para la aparición de este efecto es de 0,21 - 0,70 Gy. Estos datos se pueden explicar por la mayor radiosensibilidad de las células muy inmaduras (4).

El último accidente nuclear importante cuyos efectos han sido ampliamente estudiados ha sido el ocurrido en Chernobyl en Abril de 1986. Los dos elementos principales que causaron la radiación fueron el I-131, de vida media corta, y el Cs-137, de vida media larga. Estos productos produjeron la irradiación externa e interna (ingesta de comida contaminada) de

gran número de personas. Durante el primer año las dosis más altas registradas fuera de la zona evacuada fueron de 2 mSv en los habitantes de Bielorusia y de 0,6 a 1,3 mSv en los de los países europeos adyacentes. Se calculan que las dosis totales fueron de 2 a 4 veces mayores. Es de destacar que la dosis media de radiación natural es de 2 - 4 mSv en estas zonas geográficas. En las zonas evacuadas las dosis recibidas por la población oscilaron entre 350-550 mSv y 30-60 mSv de irradiación externa (22).

Poco tiempo después del accidente se observó un incremento considerable del número de abortos provocados en algunas naciones europeas por las posibles lesiones radioinducidas en el feto, mientras que en otras afectadas con dosis de radiación similares el índice de abortos provocados se mantuvo en los márgenes habituales. Esto sugiere que el impacto emocional es muy variable en poblaciones diferentes (23).

Estudios realizados en naciones de Europa Occidental afectadas, no demostraron un incremento significativo del número de anomalías congénitas en niños nacidos después del accidente ni del número de abortos espontáneos, disminución del peso neonatal ni mortalidad perinatal. La única excepción ocurrió en Dinamarca en donde se comprobó un aumento significativo del número de alteraciones del tubo neural (24,25,26). Estas mismas alteraciones se han observado en Turquía, en donde ha aumentado espectacularmente la incidencia de anencefalia, encefalocele y espina bífida abierta en

niños nacidos durante los seis primeros meses de 1987 (20 por 1000 nacimientos). Estos datos proceden de una región (Bursa) en donde la incidencia espontánea de estas malformaciones es bastante alta (5,8 por 1000 nacimientos), posiblemente en relación con déficits nutricionales (27).

En algunas naciones de Europa Occidental se observó que las zonas con más contaminación radiactiva (2mSv) presentaban una desviación de sus curvas de mortalidad neonatal y perinatal, cosa que no ocurría en otras regiones menos afectadas. Así en el sur de Alemania Occidental, entre 1975 y 1985 la mortalidad en la primera infancia presentaba una disminución exponencial. A partir de Mayo de 1987 el modelo matemático de este efecto se apartó de este patrón, sin ninguna causa obstétrica ni pediátrica que lo justificase (28). Estos datos no concuerdan con los registrados por otras naciones, que los atribuyen más al estrés psicosocial creado por el accidente que a la propia radiación. Así en Hungría se detectó un aumento del número de recién nacidos de bajo peso (menos de 2,5 Kg), que se atribuyó a prematuridad causada por el estrés. Tanto el peso neonatal como la duración de la gestación son factores importantes de gran influencia en la mortalidad infantil y perinatal (29).

Estudios futuros permitirán conocer la incidencia de tumores en la población expuesta y en sus descendientes. Hasta ahora sólo se han podido hacer cálculos especulativos sobre el número de neoplasias radioinduci-

das que se manifestarán en los próximos años (30).

Por último el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) se encuentra en la fase final del proyecto para evaluar las consecuencias para la salud humana y el medio ambiente del accidente nuclear de Chernobyl en las zonas contaminadas de la Unión Soviética. Sus objetivos son los siguientes(31):

- Descripción de los sucesos que originaron la situación actual.
- Comprobación de la evaluación de la contaminación ambiental.
- Comprobación de la evaluación de las dosis individuales y colectivas.
- Determinación de los efectos clínicos producidos por la exposición.
- Determinación de las medidas de protección permanentes y futuras a adoptar.

De los distintos problemas planteados previamente, es el de la morbilidad prenatal (malformaciones producidas durante la gestación), el que nos ha interesado en este trabajo. En particular hemos estudiado el efecto de las dosis bajas de radiación, consideradas así aquellas iguales o inferiores a los 10 cGy.

1.2. ASPECTOS FISICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

En 1895 Roentgen (32) descubrió accidentalmente la existencia de los rayos X al estudiar el hilo luminoso que enlazaba dos electrodos, a los que se había aplicado una diferencia de potencial importante, contenidos en un tubo de vidrio en el que se había hecho el vacío (fenómeno de la descarga gaseosa). Supuso que cuando los rayos catódicos incidían sobre las paredes del vidrio o sobre un electrodo metálico introducido en el tubo (anticátodo), se originaba una radiación que parecía emitida por dicho anticátodo (rayos X).

En 1896 Becquerel descubrió casualmente que las sales de uranio emitían espontáneamente una radiación capaz de atravesar la materia, que podía ser detectada por una emulsión fotográfica. Esta radiación poseía la propiedad de ionizar los gases y gracias a este fenómeno podía ser detectada y medida.

Ese mismo año, los esposos Curie (33) observaron al estudiar sistemáticamente la radiactividad de las sustancias naturales, que la pechblenda, mineral del que se extrae el uranio, presentaba mayor actividad que

la correspondiente a dicho elemento. Después de numerosas investigaciones consiguieron la separación del Polonio y posteriormente de otro elemento mucho más radiactivo al que denominaron Radio.

Al poco tiempo se empezaron a observar los efectos biológicos producidos por las radiaciones ionizantes.

Se consideran así a las radiaciones que producen fenómenos de ionización al atravesar la materia(34). La ionización se puede producir de forma:

-DIRECTA. Todas las radiaciones constituidas por partículas cargadas pierden energía por interacción con los electrones orbitales o los núcleos de los átomos de la materia que atraviesan. Hay dos procesos en los que intervienen los electrones orbitales:

a) Excitación atómica o molecular, con emisión de luz como consecuencia de la desexcitación subsiguiente.

b) Ionización, que consiste en la expulsión de un electrón orbital, creandose un par iónico. La ionización de un átomo que forma parte de una molécula puede dar lugar a la disociación de la molécula. Producen ionización de forma directa las partículas α y β .

-INDIRECTA. Estas radiaciones al interaccionar con la materia,

originan radiaciones secundarias, que son ionizantes. Las radiaciones indirectamente ionizantes ceden energía al chocar con electrones o núcleos atómicos y las partículas cargadas que como consecuencia se ponen en movimiento, experimentan a su vez interacciones con electrones orbitales o núcleos. Producen ionización de forma indirecta algunos tipos de radiaciones electromagnéticas y los neutrones.

Las radiaciones electromagnéticas se clasifican según su origen en nucleares o corticales, independientemente de su energía.

Las radiaciones nucleares se producen por fenómenos de transformación nuclear. Forman parte de ellas los rayos X y γ . Los rayos X producidos por este mecanismo tienen un espectro continuo de energía (rayos X continuos). Estas son radiaciones electromagnéticas de longitud de onda muy corta.

Entre las radiaciones de origen cortical destacan los rayos X de energía característica (rayos X característicos), que se producen por transitos atómicos entre las diversas capas electrónicas del átomo de los electrones ligados a ellas.

En la interacción de los rayos X y γ con la materia intervienen 3 procesos:

-Efecto fotoeléctrico. Un fotón de baja energía interacciona con un electrón ligado de una de las distintas capas del átomo y desaparece al ceder toda su energía al electrón, el cual es expulsado del átomo en forma de fotoelectrón.

-Efecto Compton. Un fotón incidente experimenta una colisión elástica con un electrón libre o debilmente ligado y comparte su energía e impulso con este electrón, que es acelerado, desviandose el fotón con menos energía.

-Producción de pares. Si su energía es superior a 1,02 MeV, un fotón puede experimentar una interacción con el campo culombiano del nucleo o, con menor frecuencia, con el de un electrón, para dar origen a un par positrón-electrón. El positrón se aniquilará, después de reducida su velocidad, con emisión de dos fotones. Estos fotones, cada uno de 0,51 MeV, son proyectados en direcciones opuestas.

1.2.1. MECANISMO DE PRODUCCION DE RAYOS X

La producción de rayos X se realiza en virtud de un proceso por el que la energía cinética de los electrones se transforma en radiación de muy corta longitud de onda(35). En el interior de un tubo con vacío se crea

una gran diferencia de potencial, mediante un transformador de alta tensión, entre un filamento incandescente y un blanco metálico (anticátodo). El filamento (cátodo) emite electrones que inciden con gran velocidad sobre el anticátodo, transformándose su energía cinética en una radiación emitida por el anticátodo (rayos X).

La intensidad de los rayos X se aumenta o disminuye variando el flujo de electrones emitidos por el filamento. Estos, al ceder su energía al blanco, provocan un fuerte calentamiento del mismo por lo que se utilizan materiales de elevado punto de fusión o refractarios y es necesario acoplar al tubo sistemas de refrigeración.

En radiología clínica es necesario que la zona del anticátodo desde donde son emitidos los rayos X sea puntual o lo más pequeña posible. Para ello se utiliza una lente electrónica que hace incidir el haz de electrones sobre un punto. En estos casos el anticátodo es giratorio para evitar su destrucción por calentamiento en el punto de incidencia.

1.2.2. PROPIEDADES DE LOS RAYOS X

Las propiedades más importantes de los rayos X son:

1. Poder de penetración en la materia. Depende de la tensión

aplicada al tubo. Los rayos X de corta longitud de onda son más penetrantes o duros, mientras que los de mayor longitud de onda son menos penetrantes. Interponiendo filtros o láminas metálicas en un haz heterogeneo, conseguiremos eliminar la radiación blanda y dejaremos pasar sólo la más penetrante. En terapéutica física se sustituye el término longitud de onda por el de capa hemirreductora (CHR), que es el espesor que ha de tener una lámina del material, para que la intensidad de radiación que incide sobre ella quede reducida a la mitad al atravesarla.

2. Capacidad de producir intensa ionización en los átomos
3. Capacidad de impresionar las placas fotográficas.
4. Capacidad de no ser desviados por campos eléctricos o magnéticos.
5. Capacidad de producir fluorescencia en ciertos compuestos (radioscopia).

1.2.3. DOSIMETRIA DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

UNIDADES

La energía cedida por un haz de rayos X en un determinado volumen es de gran importancia para conocer la dosis de radiación recibida. Por a-

cuerdo internacional la dosimetría de los rayos X se basa en el efecto ionizante de dicha radiación. En el 52 Congreso Internacional de Radiología (Chicago, 1937) se definió la Unidad de Exposición Radiológica (R) como la cantidadde radiación X ó γ que en 1 cc de aire seco, con las condiciones normales de presión y temperatura (0,001293 gr de aire) produce un número de pares de iones tal que la carga eléctrica de cada signo liberada es de una unidad electrostática de carga.

Posteriormente con el uso creciente de las radiaciones se creyó de más utilidad expresar el R en función de la cantidad de energía absorbida por la unidad de masa expuesta a la radiación, que en la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (Copenhague, 1953), se denominó rad y es equivalente a 100 erg/gr. En el caso de tejidos blandos, un rad es aproximadamente la dosis absorbida cuando se expone el tejido a un R de rayos X de energía intermedia.

En el caso de exposición humana a las radiaciones ionizantes se utiliza otra magnitud (dosis equivalente) ya que una misma dosis de diferentes tipos de radiaciones produce efectos distintos en el cuerpo. La dosis equivalente se obtiene multiplicando por un factor la dosis absorbida. Su unidad es el rem. El rad y el rem se han sustituido por nuevas unidades internacionales, el Gray y el Sievert (1Gy= 100 rad; 1 Sievert=100 rem).

MÉTODOS DE MEDIDA

1. DETECTORES CON RELLENO DE GAS

- Cámara de ionización. Es el método más directo para medir la exposición. Consiste en una cámara de volumen conocido y de paredes equivalentes al aire, cuyas superficies interiores se hacen conductoras de la electricidad. Dentro de la cámara y aislado de las paredes, se entra un conductor central al que se aplica un potencial positivo. Los iones formados en la cámara como consecuencia del paso de la radiación producen en el electrodo central un cambio de potencial, que se mide con ayuda de un sistema de medición de cargas o de intensidad de corriente, que da directamente una lectura en R por unidad de tiempo.

- Contador proporcional. Tiene las mismas características fundamentales de la cámara de ionización, pero incorpora un dispositivo para amplificar considerablemente la carga recogida.

- Contador Geiger-Müller. En este detector se amplia aun más el impulso de tensión.

2. DETECTORES POR LUMINISCENCIA

- Radiofotoluminiscencia. Se denomina así al fenómeno por el que una sustancia que originalmente no es luminiscente por excitación con radiación ultravioleta, se convierte en sensible a tal excitación por exposición previa a los rayos X o γ . La intensidad de la emisión fluorescente guarda relación con la dosis de radiación.

- Termoluminiscencia. Algunas sustancias como el fluoruro de litio o de calcio cuando son expuestas a las radiaciones almacenan

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE MADRID
BIBLIOTECA DE MEMORIA
BIBLIOTECA

una energía que, al calentarlas a una temperatura determinada, se reemite en forma de luz visible. Este fenómeno se conoce como termoluminiscencia.

3. DETECTORES FOTOGRAFICOS

La acción de las radiaciones ionizantes sobre las emulsiones fotográficas es semejante a la de la luz visible. El grado de ennegrecimiento constituye una medida de la dosis que se determina por medio de densitómetros.

4. OTROS

Contadores de centelleo, detectores de semiconductores, dosímetros químicos, detectores de neutrones y métodos calorimétricos.

1.3. INTERACCION DE LAS RADIACIONES IONIZANTES CON LA MATERIA VIVA

Cuando las células absorben radiaciones ionizantes tienen lugar procesos de ionización y excitación. Los átomos y moléculas ionizadas y excitadas forman moléculas estables o inestables o radicales libres, con lo que se producen nuevas reacciones químicas en las moléculas contiguas. Estos cambios en cualquier parte de la estructura celular pueden ocasionar varios efectos nocivos como son: inhibición de la división celular, alteración de las funciones de la célula, muerte de ésta o anomalías en la es-

estructura de los genes de las células reproductoras que pueden ocasionar cambios genéticos. El daño causado depende de la cantidad de energía absorbida, de la velocidad de absorción y del mecanismo seguido por ésta y es acumulativa a lo largo de prolongados intervalos de tiempo.

En la interacción de las radiaciones ionizantes con la materia viva se establecen las siguientes generalidades:

- La interacción de la radiación con la célula es una función de probabilidad, es decir, puede haber o no interacción y si ésta ocurre pueden o no provocarse daños.

- La interacción de la radiación con la célula no es selectiva, es decir, se puede lesionar cualquier estructura de la célula sin que haya predisposición a lesionar algunas determinadas.

- La transferencia de energía ocurre en un periodo de tiempo de unos 10^{-7} s.

- La alteración causada por las radiaciones ionizantes en el material biológico no es específico de ellas, sino que se puede ocasionar por otros agentes, pero siempre es de tipo lesivo.

- Los cambios biológicos que provocan las radiaciones se ponen de manifiesto cuando ha transcurrido un cierto periodo de tiempo (periodo de latencia), que depende de la dosis y puede variar desde unos minutos hasta semanas e incluso años.

1.3.1. MECANISMO DE LAS RADIOLESIONES Y DE SU REPARACION

Es un proceso complejo. La célula resulta o no afectada dependiendo de la estructura celular lesionada por la radiación. La gravedad del

daño depende también de:

- Las relaciones mutuas de las células con los tejidos,
- La curación de los tejidos lesionados, que tiene lugar de dos formas:
 - por reparación = restauración de las células parcialmente lesionadas,
 - por regeneración = sustitución de las células total o parcialmente lesionadas.

Estos mecanismos de curación se pueden afectar también por las radiaciones.

La lesión celular se puede ocasionar por:

a) Acción directa de las radiaciones. Al incidir la radiación sobre las células se ocasionan fenómenos primarios de ionización o excitación en ellas o en determinadas moléculas de interés, independientemente del medio circundante. Esta acción directa se explica por la teoría del blanco, según la que se supone que sólo se originan efectos biológicos cuando se producen una o más ionizaciones (impactos) en una estructura clave de la célula o en su inmediata proximidad.

b) Acción indirecta. Las moléculas ionizadas o excitadas pueden originar radicales libres (átomo o molécula libre, no combinada, con un electrón orbitario impar o no apareado, independientemente de que esté cargado eléctricamente o no) en estructuras no clave para la célula, que interaccionan químicamente con las moléculas del medio y las estructuras clave.

Estos dos mecanismos no se excluyen entre sí, sino que son complementarios. Tanto en la acción directa como en la indirecta se desenca-

denan una serie de reacciones químicas que pueden ocasionar un efecto biológico considerable. La molécula de DNA, al ser la depositaria de la información genética, desempeña un papel crítico en la respuesta de la célula a la irradiación. Si la cantidad de energía depositada es muy elevada (altas dosis o altas tasas de dosis) la célula morirá. Con bajas dosis y bajas tasas de dosis los procesos de reparación pueden contrarrestar la lesión y la célula puede recuperar su condición normal. En algunos casos, si la molécula de DNA no se ha reparado correctamente aparecerá un efecto hereditario o somático después de un tiempo de latencia.

La radiosensibilidad de las células varía durante las diversas fases del ciclo celular. La fase más sensible a la acción de las radiaciones ionizantes es la mitosis.

1.3.2. CONSECUENCIAS BIOLÓGICAS DE LAS LESIONES RADIOINDUCIDAS

Son las siguientes(36):

a) Efectos hereditarios:

- Mutaciones genéticas puntuales
- Aberraciones cromosómicas con grandes cambios en el DNA.

b) Efectos somáticos

- Debidos a las lesiones en el DNA de las células

supervivientes: carcinogénesis y envejecimiento celular prematuro.

- Debidos a la muerte celular a altas dosis: anomalías del desarrollo fetal, esterilidad, supresión de la respuesta inmune y síndromes de irradiación.

1.4. LESIONES PRODUCIDAS POR LAS RADIACIONES IONIZANTES DURANTE EL DESARROLLO EMBRIONARIO O FETAL

Las consecuencias biomédicas de la exposición a las radiaciones ionizantes durante la gestación han sido objeto de numerosas investigaciones(37). Esto tiene especial importancia si se tienen en cuenta las causas de esta exposición (38):

- a) Accidentes nucleares: Hiroshima, Nagasaki y Chernobyl.
- b) Tratamientos con sustancias radiactivas de enfermedades neoplásicas diagnosticadas durante la gestación.
- c) Exploraciones radiológicas realizadas a mujeres embarazadas(39-45).
- d) Irradiación ocupacional en mujeres gestantes.

1.4.1. EFECTOS DE LA IRRADIACION EN EL FETO HUMANO

La fase más radiosensible del feto humano se halla comprendida entre los días 7 y 36 de la gestación(46). Si la irradiación ocurre durante el periodo de preimplantación (hombre: 0-8 días, rata: 8-15 días, ratón: 0-5 días) y las dosis son lo suficientemente altas se puede producir la muerte fetal. No obstante, si el embrión sobrevive crece con normalidad. Si es durante la organogénesis mayor (hombre: 9-60, rata: 8-15, ratón: 6-13)(6) las principales consecuencias son las malformaciones en diferentes órganos, incluyendo el SNC. Si es durante el periodo fetal (hombre: 61-270 días, rata: 16-21, ratón: 14-19) habrá inhibición del crecimiento o alteraciones funcionales o histológicas, siendo de especial importancia las alteraciones del SNC que ocasionan trastornos de la inteligencia(47).

El estudio de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes sobre el feto se ha basado en gran medida en la experimentación animal. La comparación de los resultados de experimentos animales controlados, con los casos descritos de exposición de fetos humanos a las radiaciones ionizantes, sugiere que los efectos cualitativos de éstas se pueden extrapolar ya que el desarrollo embrionario es básicamente semejante. No obstante, estas comparaciones deben realizarse con gran precaución ya que se han encontrado discrepancias entre los efectos producidos por las radiaciones ionizantes en animales de distinta especie, irradiados en condiciones

semejantes. De esta forma se ha comprobado que dosis de 150 R durante el periodo de preimplantación ocasiona alteraciones en el ratón pero no en la rata (49,50). Como los datos estadísticos y la dosimetría disponibles en los casos de irradiación de fetos humanos no resultan comparables con los de los experimentos animales, no se pueden predecir las consecuencias de la exposición humana, como ocurre con los fetos de animales. Además hay que tener en cuenta que un 5-6% de los fetos humanos presentan anomalías congénitas sin tener antecedentes de irradiación. Sin embargo los datos disponibles nos indican que resulta muy peligrosa la acción de las radiaciones ionizantes sobre embriones y fetos debido a su gran radiosensibilidad (51). Tanto el embrión como el feto son mosaicos de células con una gran velocidad de proliferación y que pasan de ser indiferenciadas a presentar todas las características de los distintos tejidos. Esta transformación depende de la presencia de nucleos normales que permitan la síntesis de las proteínas necesarias para conseguir la normal diferenciación de un determinado tipo tisular, y precisamente es el nucleo, junto con su contenido cromosómico y su DNA, una estructura muy sensible a las radiaciones ionizantes. Debido a la gran radiosensibilidad del embrión humano debe evitarse cualquier exposición, fundamentalmente durante las primeras 6 semanas de gestación (51).

1.5. ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1923 Hanson (52) observó que cuando se irradiaban ratas ges-

tantes con dosis altas de rayos X nacían fetos con malformaciones oculares y en algunos casos con un retraso considerable del crecimiento.

Años después Feldweg (53) y Goldstein (54,55) detectaron la aparición de malformaciones fetales en recién nacidos de madres a las que se habían realizado exploraciones radiológicas durante la gestación.

Job en 1935 (56) irradió ratas gestantes con rayos X para determinar los periodos críticos del desarrollo embrionario de los mamíferos. Observó que dosis de 35 a 90 R administradas durante el 92, 102 y 112 día de gestación ocasionaban malformaciones importantes en los fetos (ojo, mandíbula y SNC). La misma dosis administrada entre los días 12 y 18 no producía malformaciones. Así mismo comprobó que dosis de 95 a 200 R entre los días 1 y 18 de gestación ocasionaban la muerte fetal.

En 1946, Warkany (57) irradió la región dorsal y sacra de 144 ratas gestantes con dosis que oscilaron entre 190 y 1120 R. Comprobó que el tipo de malformación que aparecía dependía de la dosis administrada y del día de gestación en que se irradió al animal. Las malformaciones detectadas fueron: alteraciones de los huesos del craneo, hendidura palatina, acortamiento de la mandíbula y malformaciones costales y de los huesos de las extremidades.

Desde 1950 hasta 1957 Russell (58,59,60,61) realizó múltiples ex-

perimentos con animales observando que:

- El embrión de un gran número de especies animales estudiadas, entre las que incluyó varios mamíferos, era muy sensible a la aparición de malformaciones radioinducidas.

- Existían unos periodos críticos bien definidos para el desarrollo de muchos caracteres de forma que la irradiación del embrión durante esos periodos de tiempo provocaba la aparición de una malformación determinada, con una probabilidad muy alta. Estos periodos críticos transcurrían en la rata durante un periodo de tiempo que corresponde a la 2ª - 6ª semana de gestación en el hombre, momento en el que todavía puede pasar desapercibida la gestación.

- La irradiación de la rata en estadios más avanzados de la gestación (a partir de la 6ª semana en el hombre) producía lesiones menos evidentes o que se manifestaban tardíamente.

- Las dosis suficientemente altas para producir malformaciones no originaban necesariamente abortos o muerte prenatal.

- Dosis de 25 R podían ocasionar malformaciones si se administraban durante el periodo crítico. Esto también ocurría con dosis menores, dentro del rango de las administradas durante exploraciones de fluoroscopia.

La Organización de las Naciones Unidas nombró en 1956 un "Comité Científico para los Efectos de la Radiación Atómica". En uno de sus informes se exponía que en circunstancias desfavorables la irradiación roentgen durante el embarazo podía causar las siguientes malformaciones:

- SNC: microcefalia, mongolismo, retraso mental, hidrocefalia y anomalías de la médula espinal.
- Esqueleto: alteraciones del desarrollo, hendidura palatina, malformaciones en los pies.
- Deficiente desarrollo de los dientes.
- Alteraciones en el desarrollo de los ojos.
- Alteraciones en gónadas.
- Alteraciones en el desarrollo de los oídos.

En 1958, Stewart (62) estudió la incidencia de leucemia y otras neoplasias infantiles que se diagnosticaron en Inglaterra entre 1953 y 1955. Concluyó que las exploraciones radiológicas abdominales de la madre durante la gestación habían sido responsables del 6-7% de todas las muertes por neoplasias infantiles antes de los 10 años de edad. Así mismo observó que el riesgo de aparición de estas enfermedades dependía de la dosis de radiación recibida durante la exploración y del momento de la gestación en que se había realizado ésta.

Murphree en 1960 (63) estudió la mortalidad perinatal, el crecimiento y el desarrollo sexual de las ratas irradiadas con Co-60 durante la gestación. Comprobó que la mortalidad perinatal era significativamente mayor en las ratas irradiadas con dosis superiores a los 110 R, que en la serie control.

Rugh (64) demostró en 1962 que los rayos X a dosis de 25 R o superiores, administrados a ratas gestantes, entre los días 0-8 de gestación producían malformaciones congénitas severas. Así mismo comprobó que dosis únicas de 5 a 15 R de rayos X entre los días 0,5-1,5 de gestación podían producir, en ratones blancos, los siguientes efectos: aumento del número de reabsorciones y de la mortalidad perinetal y exencefalia.

Este mismo autor en un trabajo posterior (65) observó que dosis de 100 R durante los días 0-18 de gestación originan la aparición de graves malformaciones y que el retraso en el crecimiento es la principal secuela cuando la irradiación ocurre durante la segunda mitad de la gestación. Así mismo comprobó que dosis de 100 R los días 11, 12 y 13 ocasionaban una disminución importante del peso en fetos de rata, así como un incremento en la incidencia de tumores, que fue mayor entre las hembras (66).

En otros trabajos observó que dosis de 10 R de rayos X administradas 7 horas después de la concepción producían un incremento de la mortalidad post-implantación en el ratón, y dosis de 25 R podían ocasionar malformaciones severas (67).

En 1967 Coppenger (68) estudió las malformaciones y alteraciones del crecimiento que presentaron progresivamente embriones y fetos de ratas a los que se irradió desde el primer día de gestación con una fuente de Co-60 de 2000 Ci de forma continua, administrando una dosis de 50 R/día en un

periodo de tiempo diario de 20 horas (tasa de dosis: 2,5 R/h). Se estudiaron embriones y fetos entre los días 10 y 20 de gestación. La mayor parte de las muertes radioinducidas y de las reabsorciones aparecieron antes del 15 día de gestación. Se observó un retraso importante del crecimiento prenatal (peso y longitud de los fetos) que parecía deberse más al menor volumen de tejidos blandos que a la alteración de las estructuras esqueléticas.

En 1968 Jacobsen (69) demostró en 3150 fetos de ratón, que dosis de 5 R en el 8º día de gestación (correspondiente al 20 de gestación humana) inducía malformaciones.

Ese mismo año Nokkentved (70) observó en Dinamarca la evolución de 152 niños expuestos en los primeros 4 meses de vida fetal, a una dosis de radiación que oscilaba entre 0,2 y 7,1 R. Al comparar el índice de malformaciones congénitas y alteraciones del crecimiento de estos niños con el de la población general y sus hermanos no irradiados, no encontró diferencias significativas, detectando únicamente una disminución de peso al nacer.

Brent (71) realizó múltiples experimentos en ratas que le permitieron sacar las siguientes conclusiones:

- Durante el primer y segundo día de gestación el embrión presentaba una sensibilidad variable con respecto a los efectos letales de la radiación.

- Durante la fase de preimplantación el embrión parecía bastante resistente a los efectos teratogénicos de la irradiación y menos a sus efectos letales.

- La mayoría de las muertes embrionarias inducidas por la radiación podían deberse a lesiones cromosómicas, comprobándose que con dosis de 150 R administrados durante el primer día de gestación, la influencia de la irradiación de otras estructuras maternas que no sean los órganos reproductores es mínima.

- Con dosis de 150 R en embriones de 9,5 días se demostró que al aumentar la tasa de exposición, se incrementaba la mortalidad embrionaria, el número de reabsorciones por camada y el número de malformaciones (anencefalia, microcefalia, microstomia, onfalocelo y agenesia renal). Así mismo el peso medio de los fetos era menor.

En 1968 Kinlen (72) estudió la influencia de exploraciones radiológicas abdominales realizadas a 379 mujeres embarazadas que requirieron ingreso hospitalario por aborto espontáneo y en 605 que tuvieron hijos con malformaciones congénitas, no encontrando evidencia de que la irradiación administrada durante las exploraciones radiológicas tuviese una influencia importante.

En 1970, Stewart (38) comprobó mediante estudios epidemiológicos que exploraciones radiológicas obstétricas realizadas en mujeres

embarazadas, que no dejaron alteraciones visibles en los fetos, ocasionalmente podían ser la causa de la aparición de neoplasias en la infancia con una frecuencia directamente proporcional a la dosis recibida intra-útero.

Miller en 1972 (73) relacionó la dosis recibida intra-útero con el tamaño de la circunferencia craneal de niños cuyas madres habían estado expuestas durante la gestación a las radiaciones ionizantes en las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki. Se observó mayor frecuencia de microcefalia en las personas cuyas madres habían resultado irradiadas antes de la 18 semana de gestación. En Hiroshima el umbral de dosis fue de 10-19 rad, mientras que en Nagasaki fue de 150 rad. Esta diferencia se atribuyó a la influencia de la irradiación con neutrones que ocurrió en Nagasaki.

En 1978 Neumeister (74) estudió los hallazgos observados en niños de 1 a 7 años de edad, que habían sido expuestos intra-útero en la 16 semana de gestación a radiaciones ionizantes como consecuencia de exploraciones radiológicas y tratamientos con telegammaterapia realizados en sus madres. En los casos sometidos a dosis superiores a 10 rad, se decidió la interrupción del embarazo, encontrándose en la autopsia alteraciones del desarrollo fetal. Por debajo de estas dosis se dejó evolucionar la gestación espontáneamente, excepto en los casos en que había asociado algún otro agente teratígeno. Observó que un 37% de los niños presentaba retraso en el crecimiento óseo y otro 37% un peso inferior al normal al nacer. Tam-

bién realizó estudios bioquímico-genéticos en los recién nacidos, comprobando que el tipo de distribución de fenotipos de determinados enzimas era similar al del resto de la población infantil.

Michel en 1978 (75) estudió el efecto de radiaciones de diferente LET (transferencia lineal de energía) como los rayos X de 140 Kv, piones negativos y electrones de 15 MeV en embriones de rata y ratón de 8-9 días de gestación, así como la influencia que en estos efectos tenían distintas drogas (tetraciclinas), factores genéticos y situaciones estresantes (inmovilización del animal durante un corto periodo de tiempo). Comprobó que dosis de 1 rad de rayos X, electrones o piones negativos ocasionaban un aumento significativo de anomalías fetales en el ratón. Así mismo detectó una asociación clara entre retraso del crecimiento y teratogénesis, ya que casi todos los fetos malformados (exencéfalos) presentaban menor peso y tamaño de lo normal. Por otra parte sugirió que el retraso del crecimiento podía ser un parámetro más sensible de lesión embrionaria radioinducida que la aparición de malformaciones congénitas. También demostró que las situaciones estresantes incrementaban la incidencia de malformaciones espontáneas y radioinducidas en estos animales y que las alteraciones producidas por la radiación en los fetos eran susceptibles de modificarse con distintas sustancias químicas.

En 1983 Leenhouts (76) en un estudio sobre las implicaciones de las bajas dosis, propone una asociación entre los efectos estocásticos

(aquellos en los que la posibilidad de que ocurra el efecto, y no la gravedad del mismo, depende de la dosis en un rango fundamental de la misma), no estocásticos (aquellos en los que su gravedad depende de la dosis, existiendo una dosis por debajo de la cual es muy probable que no se produzca ningún efecto) y daño celular. La definición de los dos tipos de efectos, estocásticos (carcinogénesis, lesiones genéticas hereditarias...) y no estocásticos (letalidad animal, teratogénesis) sugiere que NO están relacionados entre sí, a pesar de que la relación muerte celular-letalidad animal se ha aceptado durante varios años, implicando que un efecto no estocástico puede estar relacionado con uno estocástico. En este trabajo se presentan argumentos que sugieren que es posible interpretar algunos efectos no estocásticos en términos de un efecto estocástico, que a su vez puede estar relacionado con un tipo crucial de daño molecular.

En 1984 Otake (77) comprobó que el riesgo de retraso mental en esas ciudades había sido del 40% por Gy recibido y que las lesiones cerebrales aparecieron cuando la irradiación intra-útero había ocurrido entre las semanas 8 y 15 de gestación.

Harjumento, en 1989, (78) ha estudiado los efectos del accidente nuclear de Chernobyl, ocurrido en 1986, sobre los fetos de mujeres finlandesas embarazadas que sufrieron la exposición radiactiva. Calculó que las dosis recibidas oscilaron entre 0 y 4 μSv /h. No encontró diferencias

significativas en la incidencia de malformaciones o mortalidad perinatal respecto al grupo control.

RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS OFICIALES

El informe de 1977 del National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) elaborado en Washington (79) indica que en las mujeres embarazadas que por su trabajo están expuestas a las radiaciones ionizantes, la dosis equivalente máxima permisible durante toda la gestación es de 0,5 rem, basándose en los siguientes puntos:

- El periodo de organogénesis es el más radiosensible de toda la gestación en cuanto a la aparición de malformaciones congénitas.

Sin embargo, las alteraciones del SNC pueden originarse por exposición a las radiaciones durante cualquier momento del desarrollo embrionario o fetal, a partir de la organogénesis. Esto se ha confirmado con dosis de 25 R.

- En ratones y ratas, la exposición a dosis de 50-100 R en cualquier momento de la gestación, origina alteraciones en el embrión o feto.

- Aunque la mayoría de los experimentos realizados sugieren que las malformaciones sólo se originan durante la organogénesis, hay trabajos que han encontrado casos de exencefalia en ratones con dosis de 10-15 R administrados en los días 0,5 - 1,5 de gestación.

- Hay gran controversia sobre la posible letalidad o efecto teratogénico de dosis iguales o inferiores a 10 rad administrados a embriones de mamíferos durante su desarrollo.

Ese mismo organismo elaboró más tarde otro informe (80) sobre los riesgos de las exploraciones de radiodiagnóstico y medicina nuclear durante la gestación. En el primer caso se había comprobado que incluso utilizando una técnica depurada la dosis recibida por el embrión o feto podía superar 1 rad. Este problema se agravaba cuando eran varias las exploraciones realizadas y aunque la dosis más baja de radiación con la que se había demostrado con certeza alteraciones en un feto humano había sido 10-19 rad, se hicieron las siguientes recomendaciones:

- Seleccionar cuidadosamente las pacientes en edad fértil a las que es necesario realizar determinadas exploraciones de radiodiagnóstico y medicina nuclear, teniendo en cuenta un posible embarazo.

- Si la exploración resulta imprescindible, se debe depurar al máximo la técnica para minimizar la dosis recibida en la porción inferior del abdomen (pelvis).

En 1981 el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), recordó (81) que los efectos de las grandes dosis de radiación sobre la salud humana se conocen bien y se sabe que estas dosis son realmente peligrosas. Sin embargo,

reconoció que a pesar de existir varios modelos para relacionar los efectos de la radiación de baja intensidad con las dosis recibidas, era muy difícil comprobar de forma concluyente esta relación.

Ese mismo año el Bureau of Radiological Health (BRH), dependiente del U.S. Department of Health and Human Services editó un informe (82) recalcando la necesidad de evitar las exposiciones médicas radiológicas innecesarias. Así mismo se hicieron una serie de recomendaciones para evitar la irradiación embrionaria durante los estadios más precoces de la gestación en los que ésta pasa desapercibida y para minimizar la dosis administrada al embrión o feto cuando la irradiación resulta inevitable.

En 1983 un grupo científico de la OMS creado para estudiar las indicaciones y limitaciones de las principales exploraciones de radiodiagnóstico, elaboró un informe (83) en el que se recordaba que las exploraciones radiológicas deben emplearse en embarazadas únicamente cuando existan indicaciones clínicas muy específicas y nunca de forma sistemática. En este sentido se aconseja sustituir las radiografías obstétricas por la técnica de ultrasonidos, y restringir el uso de la radiografía al último trimestre de embarazo.

El Informe de la Comisión de Protección Radiológica (ICRP) de 1985 (84) señala con respecto a las lesiones radioinducidas en fetos y em-

briones durante el embarazo que:

- Antes de la implantación no se ha obtenido evidencia directa en fetos humanos de muerte intrauterina por exposición a la radiación.

- Durante la organogénesis hay un periodo de riesgo de inducción de retraso mental de aproximadamente 8 semanas, de la 8 a la 15 semana de gestación.

- Hay muy poca información disponible sobre los efectos de la radiación en humanos durante los primeros estadios de la organogénesis. Sin embargo, no se han encontrado casos de inducción de malformaciones en el hombre cuando el embrión resulta irradiado con dosis bajas o tasas de dosis pequeñas.

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

12/11/88

2. OBJETIVOS

OBJETIVOS

Tras el reciente accidente ocurrido en la Central Nuclear de

Chernobyl se ha evidenciado una vez más que el efecto de las grandes dosis de radiación producen una mortalidad alta entre la población expuesta tanto por lesiones medulares (aplasia), como por tumores. Sin embargo el efecto de las dosis bajas de radiación tanto directa (externa) como indirecta (interna, por la ingesta de alimentos contaminados) sobre el desarrollo embrionario no se conoce bien. En este sentido hay que señalar que en fechas muy recientes (Mayo de 1991) han aparecido publicaciones sobre los efectos del accidente de Chernobyl con hallazgos muy contradictorios y de gran interés (85,86,87) . Estos efectos resultan especialmente importantes si además de los accidentes nucleares se tienen en cuenta las dosis bajas administradas durante las exploraciones de radiodiagnóstico o medicina nuclear o durante el tratamiento con sustancias radiactivas.

Con el fin de analizar el efecto de las bajas dosis en el desarrollo embrionario-fetal los objetivos de este trabajo, realizado sobre un

modelo experimental de irradiacion de ratas gestantes en el periodo de organogénesis con dosis decrecientes de 150, 10 y 2 cGy, son:

1. Análisis de la mortalidad y morbilidad prenatal.
2. Análisis del retraso del crecimiento global y esquelético de los fetos.

3. PLANTEAMIENTO

Para el caso de un sistema de control en tiempo continuo, se plantea el problema de encontrar una ley de control que permita que el sistema siga una trayectoria deseada.

El sistema a controlar se describe mediante la siguiente ecuación diferencial:

donde x es el vector de estado, u es el vector de control, A y B son matrices constantes de dimensión $n \times n$ y $n \times m$ respectivamente, y $x(0)$ es el vector de estado inicial.

El problema de control se plantea de la siguiente manera:

- encontrar una ley de control $u(x)$ que permita que el sistema siga una trayectoria deseada $x_d(t)$;
- encontrar una ley de control $u(x)$ que permita que el sistema siga una trayectoria deseada $x_d(t)$ y que sea estable;
- encontrar una ley de control $u(x)$ que permita que el sistema siga una trayectoria deseada $x_d(t)$ y que sea estable y que sea robusta frente a perturbaciones.

Para resolver este problema, se plantea el siguiente:

- encontrar una ley de control $u(x)$ que permita que el sistema siga una trayectoria deseada $x_d(t)$;

3. PLANTEAMIENTO

- encontrar una ley de control $u(x)$ que permita que el sistema siga una trayectoria deseada $x_d(t)$ y que sea estable;
- encontrar una ley de control $u(x)$ que permita que el sistema siga una trayectoria deseada $x_d(t)$ y que sea estable y que sea robusta frente a perturbaciones.

Para resolver este problema, se plantea el siguiente:

- encontrar una ley de control $u(x)$ que permita que el sistema siga una trayectoria deseada $x_d(t)$;

3. PLANTEAMIENTO

Para el desarrollo de los objetivos propuestos en este trabajo se ha realizado el siguiente planteamiento.

Se han irradiado con rayos X ratas Wistar gestantes, en el décimo día de gestación.

Se han utilizado tres series experimentales irradiadas con dosis de 150, 10 y 2 cGy.

El 21 día de gestación, tras cesarea se ha valorado:

- número de implantaciones y reabsorciones fetales,
- mortalidad fetal,
- peso placentario y fetal,
- análisis macroscópico de los fetos extraídos valorando las malformaciones externas,
- morfometría fetal,
- morfometría de parámetros específicos craneales,
- estudio esquelético fetal, estableciendo unos parámetros de cefalometría y morfometría esquelética,
- estudio estadístico.

3. MATERIAL

3.1. MATERIAL BIOLOGICO

Las ratas de laboratorio de la Universidad de Zaragoza, de la cepa Wistar, de la que se obtuvieron las ratas de la cepa Wistar-Kyoto, se criaron en el laboratorio de Histología Experimental de la Universidad de Zaragoza. Las ratas de la cepa Wistar-Kyoto se criaron en el laboratorio de Histología Experimental de la Universidad de Zaragoza. Las ratas de la cepa Wistar-Kyoto se criaron en el laboratorio de Histología Experimental de la Universidad de Zaragoza.

Las ratas de la cepa Wistar-Kyoto se criaron en el laboratorio de Histología Experimental de la Universidad de Zaragoza. Las ratas de la cepa Wistar-Kyoto se criaron en el laboratorio de Histología Experimental de la Universidad de Zaragoza. Las ratas de la cepa Wistar-Kyoto se criaron en el laboratorio de Histología Experimental de la Universidad de Zaragoza.

3.2. MATERIAL DE LABORATORIO

Las ratas de la cepa Wistar-Kyoto se criaron en el laboratorio de Histología Experimental de la Universidad de Zaragoza.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. MATERIAL BIOLÓGICO

-Ratas Wistar hembras de peso entre 220 y 315 gr, procedentes del Laboratorio de Microcirugía Experimental del Hospital La Paz.

- Fetos a término procedentes de ratas gestantes control y ratas gestantes irradiadas. El número total de fetos estudiados ha sido de 307, distribuidos en las siguientes series:

- Serie control (S1): 88 animales
- Serie irradiada con 150 cGy (S2): 117 animales
- Serie irradiada con 10 cGy (S3): 78 animales
- Serie irradiada con 2 cGy (S4): 24 animales.

4.1.2. MATERIAL DEL ANIMALARIO

- Báscula de peso convencional.

- Jaulas metálicas para almacenamiento y cruce de los animales.
- Jaulas de macrolon 500 cc para estancia de la hembra durante la gestación.
- Pienso compuesto artificial (Sanders, Inaster International).
- Biberones de suministro de agua de 250 cc para bebida de las ratas.
- Guantes de protección para manipulación de los animales.

4.1.3. MATERIAL DE LABORATORIO

- Solución de éter para anestesia por inhalación.
- Caperuzas de plástico y algodón para la administración de éter.
- Ampollas de Ketamina, atropina y diazepam para anestesia parenteral.
- Jeringuillas desechables.
- Caja de plástico con dispositivo de cierre y ventilación, para transporte intrahospitalario de los animales.
- Balanza de precisión marca Sartorius.

4.1.4. MATERIAL DE IRRADIACION

- Aparato de Roentgenterapia Convencional marca Philips, modelo Müller Tü-1, para irradiación externa con ortovoltaje, del Servicio de On-

cología Radioterápica del Hospital La Paz.

- Caja de metacrilato de 32 x 25 x 17 cm para colocación y fijación de posición de la rata durante la irradiación.

- Piscina de metacrilato para dosimetría con Cámara de ionización según modelo propio del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital La Paz.

- Electrómetro marca Ionex modelo 2500/3 con cámara de ionización de 0,6 cc. Sistema calibrado en la División de Metrología del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT).

- Dosímetros termoluminiscentes marca Harsaw modelo TL-100.

- Densitómetro marca Artronix Isodensitometer modelo 1705.

- Placas radiográficas de comprobación de campos de irradiación marca Kodak, modelo XV2.

4.1.5. MATERIAL DE DISECCION

- Instrumental de microcirugía: pinzas de relojero de 10 cm y tijeras curvas de 12 cm.

- Lupas estereoscópicas, marca Zeiss, modelo Naf 50 VA, con lente objetivo de 125 mm y oculares de 12,5 x, con graduación de aumentos de 5 a 32 y fuente de luz accesoria.

4.1.6. MATERIAL FOTOGRAFICO

- Cámara fotográfica, marca Nikon, modelo FG, con objetivo Micro-Nikkor de 55 mm f 12,8 y anillos de aproximación marca Vivitar de 12, 20 y 36 mm.
- Película fotográfica marca Kodak Ektacrome 160, luz de tungsteno para fotos en color.
- Revelador Microdol X.
- Revelador Kodak D-163.
- Fijador ácido rápido Kodak.
- Ampliadora Durst Laborator 1200.
- Papel fotográfico Kodak Veribrom.

4.1.7. MATERIAL RADIOLOGICO

- Aparato de radiodiagnóstico marca Hewlett - Packard, modelo 43805 N, Faxitron Series del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital La Paz.
- Placas radiográficas marca Agfa- Gevaert, modelo Mamoray RP 3, tamaños 18 x 24 cm.
- Procesador automático convencional del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital La Paz.
- Negatoscopio convencional.

VARIOS

- Pantalla de lectura de microfilm marca NCR, modelo 605-0070837.
- Centro de Procesamiento de datos del Hospital La Paz (R. Madero, matemática).

4.2. METODO DE IRRADIACION

4.2. METODO

La irradiación de ratas que componen cada grupo se realizó de forma simultánea. Las ratas asignadas a la serie control (C) se dejó desarrollar la gestación espontáneamente hasta el día 21, fecha en que los ratones se consideraron a término y en la que se entablaron mediante cesárea.

4.2.1. METODO DE SERIACION

Se seleccionó un grupo de ratas hembra en edad fértil de raza Wistar. Sus pesos oscilaban entre 220 y 315 gr y en su habitat se controlaron las condiciones de luz (12/12), temperatura (23°C) y humedad (60%). La alimentación se realizó con pienso compuesto artificial y agua ad libitum durante el desarrollo de todo el trabajo.

Cada rata fue trasladada a una jaula metálica individual en donde se la dejó junto con un macho de la misma raza y características homogéneas. La bandeja situada bajo el suelo de la jaula se cubrió con papel de filtro, que se cambiaba diariamente hasta detectar en él la aparición del tapón mucoso cervical de la hembra. El día de aparición del tapón mucoso se consideró día 0 de gestación (margen máximo de error: 8 horas, mínimo: 2 horas).

Una vez realizado el cruce cada hembra se colocó en una jaula individual de macrolon en donde transcurrió toda la gestación y que estaba etiquetada con el número de identificación, peso y fecha de cruce del animal.

4.2.2. METODO DE IRRADIACION

La selección de ratas que componían cada serie se realizó de forma aleatoria. En las ratas destinadas a la serie control (Serie 1) se dejó evolucionar la gestación espontáneamente hasta el día 21, fecha en que los fetos se consideran a término y en la que se extrajeron mediante cesarea.

Las ratas destinadas a las series 2, 3 y 4 se irradiaron al alcanzar el décimo día de gestación, con un campo frontal anterior que incluía ampliamente toda la pelvis. Las dosis administradas fueron :

- Serie 2 (S2): 150 cGy

- Serie 3 (S3): 10 cGy

- Serie 4 (S4): 2 cGy

COLOCACION DEL ANIMAL DURANTE LA IRRADIACION

Todos los animales fueron irradiados bajo anestesia general mediante inyección intraperitoneal de una solución de barbitúricos (50mg de ketamina + 20mg de diazepam + 1mg de atropina en 4cc de agua bidestilada). La cantidad inyectada fue de 0,1cc por 10 g de peso del animal, para mantener la anestesia general durante 1 hora aproximadamente, ya que este periodo de tiempo fue el que se consideró necesario para el traslado e irradiación del animal.

El transporte al Servicio de Radioterapia se realizó mediante cajas individuales de transporte, fabricadas en material plástico con dispositivos de cierre y ventilación.

En la sala de irradiación siempre se mantuvo al animal en la caja de plástico para aislarlo del medio externo. Se colocó sobre una plancha de corcho en posición de decubito supino, con las extremidades superiores e inferiores separadas del cuerpo y fijadas a la plancha para inmovilizarlo durante su irradiación. La plancha de corcho con el animal sujeto a su superficie se metió dentro de una caja de metacrilato sintapa que se colocó sobre la mesa de tratamiento del equipo de Roentgenterapia Convencional. A continuación se colocó el filtro y el localizador elegidos, en la salida del haz de irradiación del equipo y se desplazó la mesa de tratamiento en sentido vertical hasta poner en contacto la superficie del localizador con una gasa colocada sobre la región pélvica de la rata, sin oprimir la piel de ésta.

Una vez situado el animal en la posición correcta, se seleccionaron en el tablero de mandos del equipo los mA, tensión y tiempo de irradiación necesarios para administrar la dosis correspondiente a la serie a la que pertenecía la rata y se procedió a su irradiación.

Concluida ésta se colocó al animal en la caja para transporte y se trasladó al animalario, donde se introdujo de nuevo en su jaula hasta el día 21 de gestación, fecha en la que se extrajeron los fetos mediante cesarea.

DOSIMETRIA

Todas las ratas fueron irradiadas utilizando un localizador con distancia foco-piel de 30 cm y area de 6x8 cm, que se consideró el adecuado para cubrir toda la región pélvica.

Las condiciones de irradiación elegidas fueron 100 Kv, 15 mA y filtro externo de 2 mm de Al porque proporcionaban una energía efectiva de 40 Kev, que es similar a la presentada en las exploraciones abdominales de radiodiagnóstico en la clínica humana. Esto se verificó mediante la comprobación experimental de la CHR del haz de radiación con una cámara de ionización, obteniéndose un valor de 4,25 mm Al.

La tasa de dosis absorbida (cGy/min) se determinó por medio de una cámara de ionización a una profundidad de 1,5 cm en un maniquí de simulación del animal de 3,5 cm de espesor total, obteniéndose un valor de 71,7 cGy/min. Este dato coincidía con el calculado teóricamente. La irradiación se realizó en una sola sesión cuya duración se calculó a partir de la tasa de dosis absorbida. Para la serie 2 (150 cGy) el tiempo de irradiación fue 2,09 min. Para la serie 3 (10 cGy) 0,14 min. Para la serie 4 (2cGy) 0,03 min.

El dispositivo experimental se comprobó con dosimetría fotográfica para verificar la homogeneidad del campo de irradiación.

4.2.3. METODO DE MORFOMETRIA

El 21 día de gestación, fecha en la que se consideran los fetos a termino, se extrajeron de la madre mediante cesarea. La intervención se realizó bajo anestesia general por inhalación de solución de éter. A continuación se colocó al animal en decubito supino sobre una plancha de corcho, con las extremidades separadas y fijadas a la misma, trasladándose al Laboratorio de Microcirugía. Una vez allí se procedió a la apertura de la cavidad abdominal y uterina. Primero se extrajeron todos los fetos contenidos en uno de los cuernos uterinos y luego los del otro. Después de quitar a cada feto su membrana amniótica se colocaron junto a su placenta correspondiente en una batea. Se asignó número de identificación a fetos y placentas para recuento de la camada y posterior identificación. A continuación se exploró detenidamente el interior de los dos cuernos uterinos de la madre, contabilizando el número de implantes y reabsorciones que presentaba. Posteriormente se cerró la cavidad abdominal de la madre y fue devuelta a su jaula al animalario.

Los fetos y sus placentas correspondientes se pesaron en una balanza de precisión. Las placentas se desecharon una vez pesadas.

EXPLORACION EXTERNA DE LOS FETOS

Se realizó la exploración externa de los fetos con lupa este-

reoscópica, para determinar su sexo, mortalidad perinatal y presencia de las siguientes malformaciones:

- CABEZA

- Exencefalia
- Malformaciones oculares
- Malformaciones del pabellón auricular (microtia, anotia, implantación baja del pabellón auricular)
- Malformaciones nasales
- Malformaciones labiales
- Macroglosia / aglosia
- Alteraciones en el cierre del maxilar o de la mandíbula.

- TRONCO

- Malformaciones torácicas
- Onfalocele

- RABO

- Agenesia
- Otros

- EXTREMIDADES

- Mano / pie zambo
- Sindactilia

Posteriormente se sacaron diapositivas en color de cada feto, de todo el cuerpo en posición frontal y lateral y utilizando los anillos de

aproximación para los detalles.

Se utilizó un calibrador micrométrico para tomar las siguientes

dimensiones:

- CABEZA

- Diámetro biparietal, distancia medida entre los dos huesos parietales del craneo, en la parte más ancha de la cabeza.
- Longitud cefalo-nasal, distancia medida desde la porción mas posterior del occipital hasta el límite anterior del hueso frontal.
- Longitud de la cavidad bucal, distancia medida entre las dos comisuras labiales

- TRONCO

- Longitud vertex- coxis, medida desde la porción más superior del craneo hasta el nacimiento del rabo.

- RABO

- Longitud medida desde la base de implantación

hasta su extremo más distal.

Los fetos se conservaron en alcohol de 70° en recipientes individuales etiquetados. Posteriormente tras pasar por alcohol de 80° y 96°, se conservaron en alcohol absoluto.

EXPLORACION RADIOLOGICA DE LOS FETOS

Mediante incisión abdominal y utilizando el instrumental de microcirugía, así como una lupa estereoscópica, se evisceró a todos los animales extrayendo pulmones, esófago, estómago, intestino, hígado, bazo y contenido pelviano cuidadosamente para no deteriorar su estructura musculoesquelética.

Se realizaron radiografías postero-anteriores y lateral de cada feto que se proyectaron en la pantalla de lectura de microfilm para obtener los siguientes datos:

- CABEZA. En la radiografía lateral de craneo se determinó:

- Longitud del neurocraneo desde el basioccipital hasta el ángulo preesfenoideo.
- Altura de la bóveda según la perpendicular que une la base del craneo en su línea media con la

calota craneal.

- Longitud del basioccipital desde su extremo anterior hasta el posterior.
- Anchura del basioccipital desde su extremo superior al inferior a nivel de su línea media.
- Longitud del basiesfenoides desde su extremo anterior hasta el posterior.
- Anchura del basiesfenoides desde su extremo superior hasta el inferior a nivel de su línea media.
- Longitud del complejo maxilo - facial desde la sincondrosis intraesfenoidal hasta el polo más anterior de la nariz.
- Longitud de la mandíbula, desde el cóndilo a la altura del basiesfenoides hasta la parte más anterior osificada de la mandíbula.
- Angulo de la base del craneo, formado entre el plano del condrocraneo y el del complejo máxilo-facial. Las medidas realizadas corresponden al ángulo complementario.

- TORAX. En la radiografía posteroanterior de determinó:

- Nº de costillas derechas e izquierdas.

- Malformaciones costales:

- Costillas horizontales.

- Agenesia costal.

- Fusiones costales.

- COLUMNA VERTEBRAL. En las radiografías postero-anteriores y laterales se determinaron los siguientes parametros:

- Columna torácica:

- Espina bífida (raquisquisis)

- Fusión osea de cuerpos vertebrales

- Alteraciones en la osificación

- Apertura de espacio entre los cuerpos

- Escoliosis

- Columna lumbar:

- Espina bífida

- Fusión osea de cuerpos vertebrales

- Alteraciones en la osificación

- Escoliosis

- Dismorfogénesis lumbo-sacra

- Columna sacro-coxígea

- No osificación del sacro

- Nº vértebras sacro-coxígeas

- PELVIS. Se buscaron las siguientes malformaciones:

- Agenesia

- Pelvis en copa

Posteriormente los animales fueron desmembrados e introducidos en un recipiente etiquetado que contenía alcohol absoluto. Se hicieron radiografías laterales de los miembros con el mismo equipo de radiodiagnóstico utilizado anteriormente y se proyectaron en la pantalla de lectura de microfilm para determinar los siguientes datos:

- EXTREMIDAD SUPERIOR:

- Húmero. Longitud y anchura.

- Cubito. Longitud y anchura.

- Radio. Longitud y anchura

- Nº de núcleos de osificación del metacarpo.

- EXTREMIDAD INFERIOR:

- Fémur. Longitud y anchura

- Tibia. Longitud y anchura.
- Peroné. Longitud y anchura.
- Nº de nucleos de osificación del metatarso.

La longitud de los huesos largos se determinó midiendo la longitud de la diafisis y de las epífisis del hueso, por su plano medio longitudinal. La anchura de los huesos largos se midió sobre la línea media de la diafisis osificada, en un eje perpendicular al longitudinal.

Se obtuvieron diapositivas en blanco y negro de las radiografías de los fetos y sus extremidades antes y después de desmembrarlos, exponiéndolas a la luz de un negatoscopio convencional e incorporando a la cámara fotográfica el anillo de ampliación necesario.

4.2.4. METODO ESTADISTICO

Los datos se procesaron en el Servicio de Estadística del Hospital La Paz con un ordenador IBM PS/2 modelo 50 Z. El análisis estadístico realizado fue:

- Variables cualitativas: La comparación de cada serie con el control se hizo con el test de la Chi-Cuadrado, corregida por Yates en el caso de ser necesario por las condiciones de los datos.

- Variables cuantitativas: La comparación de cada serie con el control, con la corrección para el peso se hizo con un análisis de la covarianza.

- Se hizo un análisis de la varianza con dos factores para estudiar el peso según serie y sexo y según serie y malformación.

- El estudio de la relación entre peso fetal y nº de fetos por camada y el peso placentario, se hizo con el coeficiente de correlación de Pearson.

Todos los test se han considerado bilaterales y se han considerado significativos valores $p < 0,05$.

5.1.1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen los resultados experimentales obtenidos en la realización de los ensayos de laboratorio y en el análisis de los datos obtenidos. Se describen los resultados de los ensayos de laboratorio y se comparan con los resultados de los ensayos de campo.

Los resultados de los ensayos de laboratorio se comparan con los resultados de los ensayos de campo. Se describen los resultados de los ensayos de laboratorio y se comparan con los resultados de los ensayos de campo.

Los resultados de los ensayos de laboratorio se comparan con los resultados de los ensayos de campo. Se describen los resultados de los ensayos de laboratorio y se comparan con los resultados de los ensayos de campo.

Los resultados de los ensayos de laboratorio se comparan con los resultados de los ensayos de campo. Se describen los resultados de los ensayos de laboratorio y se comparan con los resultados de los ensayos de campo.

Los resultados de los ensayos de laboratorio se comparan con los resultados de los ensayos de campo. Se describen los resultados de los ensayos de laboratorio y se comparan con los resultados de los ensayos de campo.

Los resultados de los ensayos de laboratorio se comparan con los resultados de los ensayos de campo. Se describen los resultados de los ensayos de laboratorio y se comparan con los resultados de los ensayos de campo.

5. RESULTADOS

5.1.0. RESULTADOS DESCRIPTIVOS POR SERIES

5.1.1. SERIE CONTROL

En la serie control el número de fetos que componía cada camada tuvo un valor medio de 12,26, aunque osciló entre un mínimo de 4 y un máximo de 16 fetos por camada (S.D.:3,4).

En el 74% de los casos (n=65 fetos) no se observaron reabsorciones. En el resto su número osciló entre un mínimo de 1 y un máximo de 5 reabsorciones por madre. La media global de reabsorciones fue de 0,85 por madre.

Cada rata presentó por término medio 13,8 implantaciones placentarias (rango de 3 - 18. S.D.= 3,8).

Tras la cesarea se confirmó que el 98,9% de los fetos estaban vivos (n=87).

El 46,6% de los fetos nacidos fueron machos (n=41) y el 50% hembras (n= 44). En un 3,4% (n= 3) no se pudo determinar el sexo.

El peso de los fetos osciló entre 3,1 y 6,7 g con un valor medio de 5,2 g (S.D.=0,99).

El peso medio de las placentas extraídas fue de 0,67 g (rango= 0,4-0,9. S.D.= 0,1).

5.1.1.1. EXPLORACION EXTERNA DE LOS FETOS

No se encontró ningún caso de malformación externa evidente (Fig.2).

5.1.1.2. SOMATOMETRIA FETAL

CABEZA:

- Diametro biparietal medio: 11,4 mm (rango: 10-17mm.

S.D.= 0,9)

- Longitud cefalonasal media : 16,4 mm (rango:15-18mm.

S.D.= 0,8)

- Longitud media de la comisura bucal: 4,8 mm (rango:

4 - 6 mm. S.D.:0,4).

LONGITUD MEDIA VERTEX-COXIS: 39,4 mm (rango: 30-46 mm.S.D.:4,2)

LONGITUD MEDIA DEL RABO: 15,4 mm (rango:12-15 mm. S.D.:1,5).

5.1.1.3. MORFOMETRIA FETAL RADIOLOGICA

Los parámetros medidos en las placas radiográficas arrojaron los siguientes resultados (Fig. 1):

CRANEO:

- Longitud del neurocraneo media: 5,8 mm

(rango: 5-7 mm S.D.: 0,45)

- Altura de la bóveda craneal media: 5,9 mm

(rango: 5-6,5 mm. S.D.: 0,26)

- Longitud basioccipital media: 2,6 mm

(rango: 2,2-3 mm S.D.: 0,2)

- Anchura basioccipital media: 0,47 mm

(rango: 0,3-0,8 mm S.D.: 0,1)

- Longitud basiesfenoides media: 15 mm

(rango: 1-2 mm S.D.: 0,29).

- Anchura basiesfenoides media: 0,5 mm

(rango: 0,4-0,8 mm. S.D.: 0,13)

- Longitud del macizo facial media: 8,2 mm (rango: 7-9,2 mm. S.D.: 1)

- Angulo de la base del craneo medio: 219 (rango: 8-309 .S.D.: 5,6)

TRONCO:

- Costillas. Su número osciló entre 13 y 14 tanto en el lado derecho como en el izquierdo. No se encontró ningún caso de malformaciones costales.

- Columna vertebral torácica. La incidencia de espina bifida en la serie control fue del 1,1% (n=1).

- Columna vertebral lumbar. Un 2,3% (n=2) de los fetos presentó fusión osea de cuerpos vertebrales a nivel lumbar.

- Vértebras sacro-coxigeas. Su número osciló entre 4 y 9, con un valor medio de 8 (S.D.= 1,3).

- Pelvis. No se encontraron casos de malformaciones.

EXTREMIDADES. En los huesos largos las determinaciones radiológicas que se hicieron fueron las siguientes (Fig.1):

- Extremidad superior:

- Húmero: Longitud media: 37,8mm (rango:27-44. S.D.:5)
Anchura media: 1,02mm (rango: 0,6-1,2 .S.D.:0,08)
- Cubito: Longitud media:38,6mm (rango:27-46. S.D.:5,7)
Anchura media: 0,78mm (rango: 0,6-0,9. S.D.:0,07)
- Radio: Longitud media: 32,1mm (rango: 10-40. S.D.:5)
Anchura media: 0,5mm (rango: 0,4-0,8. S.D.:0,06)

- Extremidad inferior:

- Fémur: Longitud media: 29,1mm (rango:15-37. S.D.:5)
Anchura media: 0,85mm (rango:0,6-1. S.D.:0,07)
- Tibia: Longitud media: 34,2mm (rango:19-43. S.D.:6)
Anchura media: 0,89mm (rango:0,6-0,9. S.D.:0,08)
- Peroné: Longitud media: 34,6mm (rango:23-42. S.D.:6)
Anchura media: 0,34mm (rango:0,2-0,5. S.D.:0,05)

En los huesos cortos se midieron:

- Nº de núcleos de osificación metacarpianos. Se determinó en el 78,4% de los fetos (n=67), con el siguiente resultado: 3 núcleos en el 14,5% (n=10), 4 núcleos en el 68,1% (n=47) y 5 núcleos en el 17,4% (n=12).

- Nº de núcleos de osificación metatarsianos. Se determinó en el 79,5% de los fetos (n=70), con los siguientes resultados:
2 núcleos en el 1,4% (n=1), 3 núcleos en el 12,9% (n=9), 4 núcleos en el 32,9% (n=23) y 5 núcleos en el 45,7% (n=32).

De los 23,3% de los casos en los que no se pudo determinar el número de núcleos de osificación metatarsianos, se determinó en el 1,4% (n=1) y en el 12,9% (n=9) de los casos.

El número medio de núcleos de osificación metatarsianos por madre fue de 11,5 (rango 10-12).

Tras la revisión de los datos se confirmó que el 83,3% de los fetos estudiados en el estudio tenía 2 o 3 núcleos de osificación metatarsianos.

Los datos de los 23,3% de los casos en los que no se pudo determinar el número de núcleos de osificación metatarsianos, se determinó en el 1,4% (n=1) y en el 12,9% (n=9) de los casos.

El peso de los fetos con 2 o 3 núcleos de osificación metatarsianos fue de 3,5-4,5 kg (media 4,0 kg).

El peso medio de los fetos con 4 o 5 núcleos de osificación metatarsianos fue de 4,5-5,5 kg (media 5,0 kg).

El peso medio de los fetos con 6 o 7 núcleos de osificación metatarsianos fue de 5,5-6,5 kg (media 6,0 kg).

El peso medio de los fetos con 8 o 9 núcleos de osificación metatarsianos fue de 6,5-7,5 kg (media 7,0 kg).

El peso medio de los fetos con 10 o 11 núcleos de osificación metatarsianos fue de 7,5-8,5 kg (media 8,0 kg).

El peso medio de los fetos con 12 o 13 núcleos de osificación metatarsianos fue de 8,5-9,5 kg (media 9,0 kg).

5.1.2. SERIE 2. Serie irradiada con 150cGy.

El número de fetos por camada tuvo un valor medio de 11, con un máximo de 15 y un mínimo de 1.

En el 73,7% de los casos se encontraron reabsorciones cuyo número osciló entre 1 y 9 (media de 3,1 reabsorciones por madre).

El número medio de implantaciones placentarias por madre fue de 11,5 (rango:2-15)

Tras la cesarea se confirmó que el 83,5% de los fetos estaba vivo (n=96), mientras que el 16,5% (n=51) estaba muerto.

Por sexos el 46% de los fetos (n=49) fueron machos y el 54% hembras (n=51) (Grafica 2).

El peso de los fetos tuvo un valor medio de 4,26g (rango:1,2-6. S.D.:0,89).

El peso medio de las placentas extraídas resultó de 0,43g (rango: 0,2-0,9. S.D.:0,12).

5.1.2.1 EXPLORACION EXTERNA DE LOS FETOS

- CABEZA (Tabla 3). Presentaron macroglosia el 6% de los fetos (n=7), malformaciones labiales (labio leporino) el 3,5% (n=4), prognatismo el 3,5% (n=4) y exencefalia (Fig.6) el 2,6% (n=3).

Malformaciones oculares (microftalmia) se detectaron en el 2,6% (n=3)

Malformaciones auriculares (microtia) se detectaron en el

2,6% (n=3)

Alteración del cierre del maxilar (hendidura palatina), se

observó en el 2,6% (n=3)

Malformaciones nasales aparecieron en el 0,9% (n=1)

- TRONCO

Presentaron onfalocele (evisceración abdominal completa) el

2,6% (n=3) (Gráfica 5 Fig 4 y 5) .

- EXTREMIDADES.

Presentaron mano zamba el 2,6% de los fetos (n=3).

Pié zambo (Fig.3,7,8 y 9) se detectó en el 46% (n=53)

Sindactilia en pie apareció en el 13,2% (n=15)

5.1.2.2. SOMATOMETRIA FETAL

- CABEZA (Tabla 5).

- Diametro biparietal medio: 10,4mm (rango: 6-13.

S.D.:1,1)

- Longitud cefalonasal media: 16,35mm (rango:10-18.

S.D.0,8)

- Longitud media de la comisura bucal: 4,98mm (rango:

3-5,2. S.D.:0,5) (Tabla 5).

- LONGITUD VERTEX-COXIS MEDIA: 37,2mm (rango:15-45. S.D.:4,9)

- LONGITUD MEDIA DEL RABO: 13,9mm (rango:3-18. S.D.:2,9)

5.1.2.3. MORFOMETRIA FETAL RADIOLOGICA. Los parámetros determinados en las placas radiográficas arrojaron los siguientes resultados:

- CRANEO (Tablas 8 y 9).

- Longitud media del neurocraneo: 6,11mm (rango: 4,0-7,0. S.D.:0,2)
- Altura media de la bóveda craneal: 5,68mm (rango: 3,0-6,5. S.D.: 0,68)
- Longitud basioccipital media : 2,43mm (rango:1,5-3,0 S.D.:0,68)
- Anchura basioccipital media: 0,42mm (rango:0,2-0,8 S.D.:0,12)
- Longitud basiesfenoides media: 1,42mm (rango:0,8-2 S.D.:0,34)
- Anchura basiesfenoides media: 0,52mm (rango:0,2-1 S.D.:0,16)
- Longitud del macizo facial media: 7,2mm (rango:5-9 S.D.:0,84)
- Longitud media de la mandíbula: 7,4mm (rango:4-9 S.D.:1,02)
- Angulo medio de la base del craneo:25,2° (rango:12-64 S.D.:8,9)

- TRONCO

- Costillas(Tabla 6)

- Nº de costillas derechas. El 9,4% de los fetos presentó un número de costillas inferior al normal(13 ó 14). Con un número mínimo de 4. Presentaron 13 costillas el 47,3% de los fetos (n=53) y 14 costillas el 42,9% (n=48).

- Nº de costillas izquierdas. El 9% de los fetos presentó un número de costillas inferior al normal. Con un mínimo de 6 costillas. Presentaron 13 costillas el 43,8% de los fetos (n=49) y 14 el 47,3% (n=53).

- Las malformaciones costales encontradas en una o varias costillas de cada feto(Grafica 7, Fig 13,14) fueron : costillas horizontales en el 27,2% (n=31), fusiones costales (de parte de la costilla) en el 16,7% (n=19) y agenesia costal(completa) en el 6,1% (n=7).

- Alteraciones de la columna vertebral torácica que afectaron a una o varias vértebras dorsales (Gráfica 8. Fig. 13 y 14):

- Se observó espina bífida en el 55,3% de los fetos (n=63), fusiones óseas parciales o completas en el 7,1% (n=8), hemivértabras en el 4,4% (n=5), apertura de espacio en el 13,3% (n=15), escoliosis en el 2,7% (n=3) y apófisis anulares en el 0,9% (n=1).

- Alteraciones de la columna vertebral lumbar que afectaron a una o varias vértebras lumbares (Gráfica 9. Fig. 13 y 14):

- Se encontró espina bífida en el 20,2% (n=23), hemivértabras en el 9,6% (n=11), fusiones óseas de los cuerpos vertebrales parciales o completas en el 2,6% (n=3), déficit en la osificación de los cuerpos vertebrales en el 2,6% (n=3), escoliosis en el 15,8% (n=18) y dismorfogénesis lumbo-sacra en el 8,8% (n=10)

- Nº de vértebras sacro-coxigeas (Gráfica 10):

- El 8,9% de los fetos presentó un número de vértebras sacro-coxigeas inferior al normal, con un valor mínimo de 0 vértebras. Presentaron 4 vértebras el 0,9% (n=1), 5 el 15 % (n=17), 6 el 16,8% (n=19), 7 el 23,9% (n=27), 8 el 19,5% (n=22) y 9 vértebras el 15 % (n=17).

- Pelvis. Se encontraron malformaciones en pelvis (pelvis en copa) en el 3,6% los fetos (n=4)

- EXTREMIDADES. En los huesos largos las medidas realizadas sobre el estudio radiológico fueron (Tablas 10 y 11. Fig.15):

-Extremidad superior:

- Húmero. Longitud media:36,5mm (rango:17-44;S.D:4,7)

Anchura media: 0,98mm (rango:0,5-1,3;S.D:0,1)

- Cubito. Longitud media:36,9mm (rango:13-45;S.D:5,8)

Anchura media: 0,76mm (rango:0,3-1,2;S.D:0,1)

- Radio. Longitud media: 31mm (rango:13-38;S.D:4,3)

Anchura media: 0,52mm (rango:0,4-0,8.

S.D.:0,06)

-Extremidad inferior:

- Fémur. Longitud media:28,7mm (rango:10-38;S.D:4,6)

Anchura media:0,8mm (rango:0,4-1;S.D:0,09)

- Tibia. Longitud media:32,9mm (rango:8-42;S.D:5,6)

Anchura media:0,7mm(rango:0,4-0,9;S.D:0,1)

- Peroné.Longitud media:32,7mm (rango:12-42;S.D:5,6)

Anchura media:0,4mm (rango:0,2-0,8;S.D:0,07)

En los huesos cortos se valoró la presencia de nucleos de osificación (Tablas 12 y 13):

-Nº de nucleos de osificación metacarpianos. Se determinó en el 86,3% de los fetos (n=104). Se encontraron 0 nucleos en el 2,88% (n=3), 2 nucleos en el 0,96% (n=1), 3 nucleos en el 1,92% (n=2), 4 nucleos en el 77,8% (n=81) y 5 en el 16,3% (n=17).

-Nº de nucleos de osificación metartasianos. Se determinó en el 85,5% de los fetos (n=100). Se encontraron 0 nucleos en el 1,1% (n=1), 2 en el 4,3% (n=4), 3 nucleos en el 22,6% (n=21), 4 en el 45,2% (n=42), 5 en el 23,65 (n=22) y 6 en el 3,23 (n=3).

5.1.3. SERIE 3. Serie irradiada con 10cGy

El número de fetos por camada osciló entre 6 y 12 (media:9 fetos, S.D:2,3).

El 38,5% de las madres (n=30) presentaban reabsorciones cuyo número osciló entre 1 y 2.

El número medio de implantaciones placentarias en cada madre fue 9,7 (rango:6-12.S.D:1,96)

Tras la cesarea se confirmó que el 98,7% de los fetos estaban vivos (n=77) y el 1,3% (n=1) muertos.

El 47,4% de los fetos fueron machos (n=37) y el 52,6% hembras (n=41)(Gráfica 2).

El peso de los recién nacidos osciló entre 4,1 y 6,8 g (media: 5,8g;S.D:0,47) (Tabla 2).

El peso medio de las placentas extraídas fue 0,53g (rango:3-7; S.D:0,9)

5.1.3.1. EXPLORACION EXTERNA DE LOS FETOS

- CABEZA(Tabla 3). Se encontraron las siguientes malformaciones: macroglosia en el 2,6% de los fetos (n=2), prognatismo en el 6,5% (n=5) y alteraciones labiales (labio leporino) en el 1,3% (n=1)

- TRONCO. No se encontró ningún caso de malformación externa evidente.

- EXTREMIDADES (Tabla 4). Se observaron las siguientes malformaciones (Fig. 10): mano zamba en el 13% (n=10) y pié zambo en el 20,5% (n=16) (Figura 10).

5.1.3.2. SOMATOMETRIA FETAL

- CABEZA (Tabla 5). Se tomaron las siguientes magnitudes externas:
 - Diámetro biparietal medio: 11,14mm (rango: 10-12; S.D: 0,5)
 - Longitud cefalonasal media: 17,2mm (rango: 13-18; S.D: 0,5)
 - Longitud media de la comisura bucal: 4,9 mm (rango: 3-6 S.D: 0,3)
- LONGITUD VERTEX-COXIS MEDIA : 42 mm (rango: 36-42; S.D: 1,9)
- LONGITUD DEL RABO MEDIA: 16,4 mm (rango: 13-19; S.D: 2,9)

5.1.3.3. MORFOMETRIA FETAL RADIOLOGICA

Los parámetros determinados en las placas radiográficas arrojaron los siguientes resultados:

- CRANEO (Tablas 8 y 9):

- Longitud media del neurocraneo: 6mm (rango:5-7; S.D: 0,46)
- Altura media de la bóveda craneal: 6,1 mm (rango:5-6,6;S.D:0,26)
- Longitud media del basioccipital: 2,5 mm (rango:2-3; S.D:0,3)
- Anchura media del basioccipital: 0,5 mm (rango:0,3-2,5 S.D:0,25)
- Longitud media del basiesfenoides: 1,53 mm (rango:1-2 S.D:0,29)
- Anchura media del basiesfenoides:0,54mm (rango:0,4-0,9 S.D:0,1)
- Longitud media del macizo facial: 7,8mm (rango:4-10; S.D:0,7)
- Longitud media de la mandibula: 8,3mm (rango 8-10 S.D:0,47)
- Angulo medio de la base del craneo:21,8° (rango:12-34 S.D:4)

- TRONCO:

- Costillas(Tabla 6):
- Nº de costillas derechas:

Se encontraron 13 costillas en el 97,3% (n=72) y 14 en el 2,7% (n=2)

- Nº de costillas izquierdas:

Se encontraron 12 costillas en el 1,4% (n=1), 13 en el 87,8% (n=65) y 14 en el 10,8% (n=8).

- Malformaciones costales encontradas en una o varias costillas (Gráfica 7):

- Presentaron costillas horizontales el 12,2% (n=9)

- Alteraciones de la columna vertebral dorsal con afectación de uno o varios cuerpos vertebrales (Gráfica 8):

- Apareció espina bifida en el 9,5% (n=7), fusión de cuerpos vertebrales en el 1,4% (n=1) y escoliosis en el 1,4% (n=1)

- Alteraciones de la columna vertebral lumbar con afectación de uno o varios cuerpos vertebrales (Gráfica 9 y Tabla 7):

- Presentó espina bifida el 1,4% (n=1), hemivértebra el 1,4% (n=1) y fusión osea de cuerpos vertebrales parcial o

o total el 28,4% (n=21), escoliosis el 12,2% (n=9) y dismorfogénesis lumbo-sacra el 5% (n=4).

- Número de vértebras sacro-coxigeas (Gráfica 10):

Presentó 3 vértebras sacro-coxigeas el 1,4% (n=1), 5 vértebras el 4,1% (n=3), 6 el 9,5% (n=7), 7 el 10,8% (n=8), 8 el 10,8% (n=8) y 9 vértebras el 63,5% (n=47).

- Pelvis. No se encontró ningún caso de malformación pélvica.

- EXTREMIDADES.

En los huesos largos las medidas realizadas sobre las exploraciones radiológicas fueron (Tablas 10 y 11):

- Extremidades superiores:

- Húmero. Longitud media: 40,6mm (rango: 35-46 ; S.D: 2,2)

Anchura media: 1,05 mm (rango: 0,9-1,3; S.D: 0,07)

- Cubito. Longitud media: 41mm (rango: 33-46; S.D: 2,1)

Anchura media: 0,81mm (rango: 0,5-0,9 ; S.D: 0,07)

- Radio. Longitud media: 34,7mm (rango: 29-40 ; S.D: 2)

Anchura media: 0,58mm (rango: 0,4-0,6 ; S.D: 0,05)

- Extremidades inferiores:

- Fémur. Longitud media: 31,68mm (rango: 17-37 ; S.D: 2,9).

Anchura media: 0,89 mm (rango: 0,7-1 ; S.D: 0,06)

- Tibia. Longitud media: 37,14 mm (rango: 29-41 ; S.D: 2,6)

Anchura media: 0,79mm (rango: 0,6-1,1 ; S.D: 0,08)

- Peroné. Longitud media: 38,72mm (rango: 32-43 ; S.D: 2,4)

Anchura media: 0,37mm (rango: 0,2-0,8; S.D: 0,09)

En los huesos cortos se valoró la presencia de núcleos de osificación (Tablas 12 y 13):

- Número de núcleos de osificación metacarpianos:

Presentó 4 núcleos de osificación el 88,7% de los fetos (n=63) y 5 el 11,3 (n=8).

- Número de núcleos de osificación metatarsianos:

Presentó 3 núcleos de osificación el 8,5% de los fetos (n=6), 4 el 52,1% (n=37) y 5 el 39,4% (n=28).

5.1.4. SERIE 4. Serie irradiada con 2cGy

El número de medio de fetos por camada fue de de 8,5 (rango:5-1; S.D.:1,9).

Cada madre presentó por término medio 10,4 implantaciones placentarias (rango:8-12.S.D:1,5)

El número medio de reabsorciones por madre fue de 1,8 (rango:1-3 S.D:0,74).

Tras la cesarea se observó que todos los fetos estaban vivos.

La distribución por sexos fue 45,8% (n=11) de machos y 54,2% hembras(n=13)(Gráfica 2).

El peso medio de los recién nacidos fue de 5,9 g (rango:5,2-6,8 S.D:0,43)(Tabla 2).

El peso medio placentario fue de 0,62 g (rango:0,4-0,9; S.D.:0,13).

5.1.4.1. EXPLORACION EXTERNA DE LOS FETOS (Fig. 11)

No se encontraron malformaciones craneales, torácicas ni abdominales.

En las extremidades se encontró un 33,3% de fetos con pie zambo (n=8) y un 4,2% con sindactilia en las manos (n=1).

5.1.4.2.SOMATOMETRIA FETAL

Se determinaron las siguientes medidas externas:

- CABEZA(Tabla 5).
 - Diámetro biparietal medio: 11,25mm (rango:10-12; S.D.: 0,53)
 - Longitud cefalonasal media: 16,29mm (rango:15-18; S.D: 0,69)
 - Longitud media de la comisura bucal:4,67mm (rango:4-5mm S.D.:0,48)
- LONGITUD MEDIA VERTEX-COXIS: 39,67mm (rango:36-43. S.D:2)
- LONGITUD MEDIA DEL RABO: 14,17mm (rango:12-16. S.D:1,24)

5.1.4.3.MORFOMETRIA FETAL RADIOLOGICA

Los parámetros determinados en las placas radiográficas arrojaron los siguientes resultados(Fig. 16):

- CRANEO(Tablas 8 y 9):
 - Longitud media del neurocraneo:5,64mm (rango:5-6;S.D:0,44)
 - Altura media de la bóveda: 6mm (rango:5,5-6,5; S.D:0,2)
 - Longitud basioccipital media: 2,53mm (rango:2-3. S.D:0,33)
 - Anchura basioccipital media: 0,5mm (rango:0,3-0,8;S.D:0,2)

- Longitud media del basiesfenoides: 1,6mm (rango:1-2; S.D: 0,27)
- Anchura media del basiesfenoides:0,68mm (rango:0,4-0,9 S.D: 0,2)
- Longitud media del macizo facial:8,25mm (rango:8-9; S.D: 0,44)
- Longitud media de la mandíbula: 8,8mm (rango:8-10;S.D: 0,7)
- Angulo medio de la base del craneo: 20,33° (rango:12-30; S.D:4,55)

- TRONCO

- Costillas(Tabla 6)

- Nº de costillas derechas:

Presentó 13 costillas el 90,9% de los fetos (n=20) y 14 el 9,1% (n=2).

- Nº de costillas izquierdas:

Aparecieron 13 costillas en el 95,5% de los fetos(n=21) y 14 en el 4,5% (n=1).

- Malformaciones costales que afectaron a una o varias costillas(Gráfica 7):

Se encontraron costillas horizontales en el 4,5% (n=1).

- Alteraciones de la columna vertebral dorsal con afectación de uno o varios cuerpos vertebrales (Gráfica 8):

- Se encontró espina bífida en el 4,5% de los fetos (n=1).

- Alteraciones de la columna vertebral lumbar con afectación de uno o varios cuerpos vertebrales (Gráfica 9) (Tabla 7):

- Se encontró espina bífida en el 4,5% (n=1).

- Número de vértebras sacro-coxigeas (Gráfica 10):

Presentó 6 vértebras el 22,7% de los fetos (n=5), 7 el 31,8% (n=7) y 9 vértebras el 41,7% (n=10).

- Pelvis. No se encontró ninguna malformación pélvica.

- EXTREMIDADES:

En los huesos largos se obtuvieron los siguientes datos (Tablas 10 y 11):

- Extremidad superior:

- Húmero. Longitud media: 42,86mm (rango: 34-65; S.D: 7,8)

- Anchora media: 1,03mm (rango: 0,9-1,3; S.D: 0,08)

- Cubito. Longitud media: 43,05mm (rango: 35-65; S.D: 5,76)

- Anchora media: 0,77mm (rango: 0,1-0,9; S.D: 0,16)

- Radio. Longitud media: 35,57mm (rango:31-42;S.D:
2,64)

Anchura media: 0,52mm (rango:0,3-0,6;S.D:
0,07)

- Extremidad inferior:

- Fémur. Longitud media:33,48mm (rango:26-41;S.D:3,5)

Anchura media:0,89mm (rango:0,8-1,0;S.D:0,06)

- Tibia. Longitud media: 38mm (rango:34-48;S.D:2,7)

Anchura media: 0,79mm (rango:0,4-0,9;S.D:0,10)

- Peroné. Longitud media: 37,24mm (rango:33-48;S.D:2,5)

Anchura media: 0,38mm (rango:0,3-0,8;S.D:0,12)

En los huesos cortos se obtuvieron los siguientes datos

(Tablas 12 y 13):

- Nº nucleos de osificación metacarpianos:

Se encontraron 4 nucleos de osificación en el
95,2% (n=20) y 5 en el 4,8% (n=1).

- Nº nucleos de osificación metatarsianos:

Se encontraron 3 nucleos de osificación en el
9,5% (n=2), 4 en el 52,4% (n=11) y 5 en el 38,1% (n=8).

5.2.1..RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA SERIE DE 150cGy(S2) CON LA SERIE CONTROL(S1)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas

($p < 0,05$) entre las series de irradiación con 150 cGy y control con respecto a:

Nº medio de fetos por camada, que resultó inferior en la serie de 150 cGy (media:9) (Gráfica 3, Tabla 1), con respecto al control (media:12,3).

Nº medio de reabsorciones por madre que resultó superior en la serie de 150 cGy (media:2,3) que en la control (media:0,8) (Gráfica 3, Tabla 1).

Nº medio de implantaciones placentarias por madre que fue inferior en la serie de 150 cGy (10,5) que en la control (media:13,8) (Gráfica 3, Tabla 1).

Mortalidad perinatal, que resultó superior en la serie de 150 cGy (16,5%) que en la control (0%) (Gráfica 1).

Peso medio fetal y placentario, que resultó inferior en la serie de 150 cGy (medias de 4,26 y 0,43 g respectivamente) que en la control (medias de 5,2 y 0,67 gr respectivamente) (Gráfica 4, Tabla 2).

No se encontró que el sexo tuviera una influencia estadísticamente significativa sobre la mortalidad perinatal o el peso fetal en la S2. Tampoco se encontró influencia del peso fetal sobre el número de fetos por camada o el peso placentario en la S2.

5.2.1.1. EXPLORACION EXTERNA

En la serie de fetos de ratas irradiadas con 150 cGy encontramos un 14,5 % de fetos con mano zamba (Tabla 4), un 46% con pie zambo (Gráfica 6) y un 13,2% con sindactilia. En la serie control no se encontraron fetos malformados ($p < 0,05$).

5.2.1.2. SOMATOMETRIA FETAL EXTERNA (Tabla 5)

Los fetos de la serie irradiada con 150 cGy presentaban una disminución significativa de diámetro biparietal medio ($p = 0,000$) y de la longitud cefalonasal media ($p = 0,007$) con respecto a la serie control.

5.2.1.3. MORFOMETRIA FETAL RADIOLOGICA

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros ($p < 0,05$) :

- CRANEO:

- Longitud media del macizo facial ($p = 0,000$),

- Longitud media de la mandíbula ($p = 0,000$),

Resultando estos valores inferiores en la serie irradiada con 150 cGy.

- TRONCO:

- Costillas (Gráfica 7). El porcentaje de fetos con costillas horizontales y el de fetos con fusiones costales resultó superior en

la serie irradiada con 150 cGy, no detectándose ningún caso en la control ($p < 0,05$).

- Columna vertebral torácica (Gráfica 8). La incidencia de espina bífida resultó superior en la serie irradiada con 150 cGy.

- Columna vertebral lumbar (Tabla 7). Todos los porcentajes siguientes resultaron superiores en la serie irradiada con 150 cGy, no apareciendo ningún caso en la control ($p < 0,05$):

Porcentaje de fetos con espina bífida (Gráfica 9),

Porcentaje de fetos con hemivértebras,

Porcentaje de fetos con escoliosis,

Porcentaje de fetos con dismorfogénesis lumbo-

sacra

El número medio de vértebras sacro-coxígeas fue inferior en la serie irradiada con 150 cGy (Gráfica 10).

- EXTREMIDADES (Tablas 10 y 11):

En los huesos largos resultaron significativos los siguientes parámetros ($p < 0,05$):

Longitud media del húmero ($p = 0,000$),

Longitud media del cubito ($p = 0,000$),

Longitud media del radio ($p = 0,000$),

Longitud media del fémur ($p = 0,000$),

Longitud media de la tibia ($p=0,000$),

Longitud media del peroné ($p<0,001$),

Todos estos parámetros fueron inferiores en la serie irradiada con 150 cGy.

En los huesos cortos resultó significativo ($p<0,05$) el número de núcleos de osificación metacarpianos, que fue inferior en la serie irradiada con 150 cGy. (Tabla 12).

Hubo diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) al comparar el porcentaje de rotas por pie muerto, que fue superior en la serie irradiada con 150 cGy que en el control (20,3% y 0%, respectivamente). (Tabla 4).

Hubo diferencias estadísticamente significativas

al comparar el porcentaje de rotas por pie muerto, que fue superior en la serie irradiada con 150 cGy que en el control (20,3% y 0%, respectivamente). (Tabla 4).

5.2.2. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA SERIE DE 10 cGy(S3) CON LA SERIE CONTROL(S1)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p <$

0,05) entre la serie irradiada con 10 cGy y la control con respecto a :

Nº medio de fetos por camada, que fue menor en la serie irradiada con 10 cGy (media:9) con respecto al control (media: 12,3).

Nº medio de implantaciones placentarias, que fue menor en la serie irradiada con 10 cGy (media:9,7) que en la control (media:13,8).

Peso medio placentario, que fue menor en la serie irradiada con 10 cGy (media: 0,53 gr) que en la control (media:0,67). (Tabla 2).

5.2.2.1. EXPLORACION EXTERNA (Gráfica 6, Tabla 4).

Hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) al comparar el porcentaje de fetos con pie zambo, que fue superior en la serie irradiada con 10 cGy que en el control (20,5% y 0%, respectivamente). (Tabla 4).

5.2.2.2. SOMATOMETRIA FETAL EXTERNA (Tabla 5)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) la serie irradiada con 10 cGy y la control con respecto a:

- Diámetro biparietal medio, que fue inferior en la serie irradiada con 10 cGy ($p = 0,000$).

5.2.2.3. MORFOMETRIA FETAL RADIOLOGICA

Entre las series control y la de fetos irradiados con 10 cGy se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en relación con los siguientes parámetros radiológicos:

- CRANEO:

- Longitud media del basioccipital, que fue inferior en la serie irradiada con 10 cGy ($p < 0,001$).
- Longitud media del basiesfenoides, que fue inferior en la serie irradiada con 10 cGy ($p < 0,001$).
- Longitud media del macizo facial, que fue inferior en la serie irradiada con 10 cGy ($p < 0,02$).
- Longitud media de la mandíbula, que fue inferior en la serie irradiada con 10 cGy ($p < 0,03$).
- Angulo medio de la base del craneo, que fue superior en la serie irradiada con 10 cGy ($p = 0,000$).

- TRONCO:

- Costillas:

El porcentaje de fetos con costillas horizontales fue significativamente superior en la serie irradiada con 10 cGy ($p < 0,05$) (Gráfica 7).

- Columna vertebral lumbar:

El porcentaje de fetos con fusión ósea de cuerpos vertebrales, fue superior en la serie irradiada con 10 cGy.

- Extremidades

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las dos series en (Tabla 11):

- longitud media del fémur, superior en la serie irradiada con 10 cGy ($p < 0,025$).

- longitud media de la tibia, superior en la serie irradiada con 10 cGy ($p < 0,025$).

5.2.3. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA SERIE DE 2cGy (S4) CON EL CONTROL (S1)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la serie irradiada con 2 cGy y la control ($p < 0,05$) con respecto a :

- Nº medio de fetos por camada, que fue inferior en la serie irradiada con 2 cGy que en la control (medias : 8,5 y 12,3 respectivamente).
- Nº medio de reabsorciones por madre, que fue superior en la serie irradiada con 2 cGy que en la control (medias: 1,8 y 0,8 respectivamente).
- Nº medio de implantaciones placentarias, que fue inferior en la serie irradiada con 2 cGy que en el control (medias: 10,4 y 13,8 respectivamente).

5.2.3.1. EXPLORACION EXTERNA (Gráfica 6).

El porcentaje de fetos con pie zambo en la serie irradiada con 2 cGy resultó significativamente superior al de la serie control (33% y 0% respectivamente) ($p < 0,05$).

5.2.3.2. SOMATOMETRIA FETAL EXTERNA (Tabla 5).

Los fetos de la serie de 2 cGy presentaban una disminución significativa del diámetro biparietal medio ($p < 0,014$) y longitud cefalonasal media con respecto a la serie control ($p < 0,002$).

5.2.3.3. MORFOMETRIA FETAL RADIOLOGICA

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas

($p < 0,05$) en:

- Longitud del neurocraneo, inferior en la serie irradiada con

2 cGy ($p < 0,013$) .

- Anchura del basiesfenoides, superior en la serie irradiada

con 2 cGy ($p < 0,022$).

DISCUSION

En nuestro trabajo se ha observado que dosis de 150 cGy administradas en una sola sesión en embriones de rata de 10 días de gestación ocasionan un incremento significativo de la mortalidad perinatal y una reducción en el número de implantaciones placentarias por madre y en el número de fetos por camada. Así mismo se observó una disminución importante del crecimiento global del feto (peso, longitud de los huesos largos, número de nucleos de osificación metacarpianos y número de vértebras sacrocoxigeas) y de las dimensiones craneales (microcefalia). También se encontraron numerosas malformaciones externas (pié zambo, sindactilia) y radiológicas (costales, vertebrales). Resulta interesante destacar que se detectaron importantes malformaciones (onfalocele, exencefalo) que por su escasa incidencia no resultaron comparables con la serie control.

En nuestra serie de fetos de rata irradiados el décimo día de gestación se observó que dosis de 150 cGy ocasionan un porcentaje de mortalidad perinatal del 16,5% de todos los fetos extraídos mediante cesarea.

En 1964, Rugh (66) administró dosis de 100 cGy a embriones de ratones entre los días 11 y 13 de gestación y comprobó que el 1,7% de los fetos nacieron muertos o con malformaciones. La diferencia con nuestros resultados se puede deber a la menor dosis de radiación utilizada y al momento en que se realizó la irradiación.

En 1979, Schmahl (88) observó en fetos de ratones de 12 días de gestación que dosis de 200 cGy producían un incremento de la mortalidad perinatal del 0,23% . El estudio se realizó en fetos extraídos mediante cesarea el día 18 de gestación. Esta última circunstancia junto con las diferencias en las dosis administradas y el momento de irradiación pueden ser los responsables de la diferencia observada con nuestra serie.

En 1989 Kusama (89) encontró que dosis de 150 cGy administradas a ratas en el 11 día de gestación provocaban una mortalidad perinatal del 11,3%. En nuestra serie esta cifra es ligeramente superior (16,5%), lo que se puede atribuir a que la irradiación se realizó un día antes que en la serie de Kusama.

Dosis de 150 cGy administrados el día 10 de gestación producen un índice de mortalidad perinatal del 16,5%, superior al registrado en la literatura en otros momentos de la gestación y con dosis más elevadas. La serie que presenta porcentajes más próximos es aquella en la que se utilizó una dosis idéntica en un momento muy próximo del desarrollo embrionario.

En nuestra serie de 150 cGy el número medio de implantaciones placentarias fue de 10,5 por madre, significativamente inferior al observado en la serie control (media:13,8). Aproximadamente el 85% de los fetos de esta serie presentaba un número de implantaciones placentarias inferior al normal.

En 1979 Schmahl (88) observó que dosis de 200 cGy el 12 día de gestación reducían el número de implantaciones placentarias por madre a 13 (media de la serie control:13,6). Las diferencias con nuestra serie se pueden atribuir a las diferencias en el momento de la irradiación y dosis administrada.

En 1989 Kusama (89) encontró un número medio de implantaciones placentarias en la serie control de 13,3. Al administrar dosis de 150 cGy el día 11 de gestación esta cifra subió al 13,9. No somos capaces de entender la discordancia de los resultados de este autor con los nuestros sobre todo al comprobar en los datos de este autor que al aumentar más las dosis (250 cGy) el número de implantaciones sí disminuye (media:12,7).

Dosis de 150 cGy administradas el décimo día de gestación implican una reducción en el número de implantaciones placentarias mas severa que la registrada hasta ahora en la literatura con dosis superiores y en un momento posterior de la gestación.

Con dosis de 150 cGy observamos una disminución en el número de fetos por camada (media: 9) con respecto a la serie control (media: 12,3).

Murphree en 1960 (63) administró dosis de 110 cGy a fetos de rata entre los días 13 y 15 de gestación sin encontrar diferencias significativas respecto al número de fetos por camada de la serie irradiada respecto a la control (11,6 y 10,8 respectivamente). En nuestra serie esta diferencia sí resultó significativa quizá debido a que se utilizó una dosis más alta en un momento más precoz del desarrollo embrionario.

Rugh en 1966 (65,66) observó que con dosis de 100 cGy entre los días 11 y 13 de gestación había una relación indirectamente proporcional entre el número de fetos por camada y el peso fetal. Esta relación resultó más acusada en los fetos de sexo masculino. En nuestra serie al comparar número de fetos por camada, peso fetal y sexo, no se observó que estos factores dependiesen entre sí. Por otra parte no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la serie irradiada y la control respecto al número de fetos por camada (7,6 en la serie irradiada). Por el contrario, en nuestra serie el número de fetos por camada resultó significativamente inferior en la serie de 150 cGy con respecto al control, pero su valor absoluto (media:9) es muy superior al encontrado por este autor (media: 7,6), a pesar de que él utilizó dosis menores. La única justificación posible es que en nuestra serie la irradiación se realizó en un momento más precoz del desarrollo embrionario, en el que debido a su pluripotenciali-

dad, las células tienen mayor capacidad de reparación de lesiones.

No hay en la literatura ningún estudio sobre el efecto que dosis de 150 cGy administradas el décimo día de gestación tienen sobre el número de fetos por camada. Con dosis inferiores administradas en un momento más avanzado del desarrollo embrionario no se han encontrado diferencias significativas en el número de fetos por camada respecto al control. La discordancia entre nuestros resultados y los de otros autores se puede explicar por las diferencias en la dosis y momento de la irradiación.

El momento del desarrollo embrionario en que ocurre la irradiación y la dosis administrada son factores importantes que determinan el número de fetos por camada.

En nuestra serie de 150 cGy encontramos que el 83% de los fetos presentaba un peso neonatal medio inferior al normal (4,26 y 5,2 gr respectivamente).

Murphree en 1960 (63) con dosis de 110 cGy administrados a fetos de rata entre los días 13 y 15 de gestación encontró diferencias estadísticamente significativas respecto al control en el peso medio fetal a los 5 días del nacimiento. En la serie irradiada el peso fetal medio resultó 8 g,

mientras que en el control resultó de 10 g. Estudiando la evolución del peso durante la lactancia llegó a la conclusión de que el menor peso se debía fundamentalmente a la lesión radioinducida durante el desarrollo embrionario y que la disminución del aporte de leche de las madres irradiadas contribuía poco al retraso del crecimiento. Nuestros datos concuerdan con los de este autor a pesar de que en nuestra serie los pesos se determinaron el día 21 de gestación y presentaron un valor medio de 5,2 g en la serie control y 4,26 g en la de 150 cGy. La gran diferencia observada entre los pesos de nuestra serie y los de este autor se puede deber al diferente tipo de ratas utilizadas en el experimento (Wistar en nuestro trabajo y Sprague-Dawley en el de Murphree). Las dosis utilizadas por este autor fueron menores que las nuestras y el momento de administración posterior, a pesar de lo cual el efecto fue semejante.

En 1971 Brent (71) utilizó dosis de 150 cGy de rayos x para irradiar embriones de rata de 9,5 días de gestación y encontró una disminución significativa del peso neonatal en las series irradiadas (peso medio: 3,4-4,2 g) respecto al control (peso medio: 4,9 g). En nuestro trabajo el peso medio observado con 150 cGy resultó de 4,2 g, frente a un control de 5,2 g. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por este autor en condiciones muy parecidas.

Schmahl (88) obtuvo resultados semejantes a los nuestros con dosis de 200 cGy el día 12 de gestación, al observar una disminución signi-

ficativa en el peso medio fetal de las series irradiadas (0,91-0,94 g) con respecto al control (1,32 g). Las diferencias en el valor absoluto se deben a que este autor utilizó ratones que pesó el día 18 de gestación, mientras que en nuestras ratas la determinación del peso se realizó el día 21 de gestación.

En 1989 Kusama (89) irradió ratones el día 11 de gestación con dosis de 150 cGy y encontró que el peso medio fetal resultó inferior (1,03 g) que en la serie control (1,35 g). Estos resultados concuerdan con los nuestros a pesar de que este autor realizó la irradiación un día después que nosotros.

Nuestros datos concuerdan con los de otros autores en el sentido de que dosis de radiación del orden de los 150 cGy (110-200 cGy) reducen el peso fetal neonatal, esto resulta válido cuando la exposición a la irradiación ocurre entre los días 9,5 y 15 de gestación.

En nuestra serie de 150 cGy el peso medio placentario (0,43 g) resultó significativamente inferior al normal (0,67 g).

En 1971 Brent (71) observó que dosis de 150 cGy de rayos X el día 9,5 de gestación ocasionaban una disminución del peso placentario medio que oscilaba entre 0,28 y 0,37 g, alcanzándose los valores más bajos en las se-

ries en las que la tasa de radiación era más alta (100 R/minuto). En nuestra serie la tasa de dosis fue constante en todo el trabajo, con un valor de 71,7 cGy/minuto. Con dosis de 150 cGy el décimo día de gestación con esa tasa de dosis observamos también una disminución significativa de peso medio placentario (0,43 g) frente a la serie control (0,67 g). El tipo de animal utilizado en nuestro trabajo fue el mismo que en el de este autor por lo que las diferencias observadas entre sus datos y los nuestros sólo, se pueden deber a la diferencia en la tasa de dosis utilizada y al momento de la gestación en que sucedió la exposición.

Schmahl (88) también encontró diferencias significativas en los pesos placentarios medios de las series irradiadas (0,089-0,097 g) y control (0,087-0,088 g) a los 18 días de gestación con dosis de 200 cGy el día 12 del desarrollo embrionario. El efecto observado por este autor es semejante al encontrado en nuestro trabajo. Las diferencias observadas en los valores se deben a la dosis y el momento de la irradiación, la edad gestacional a la que se estudiaron los embriones y el tipo de animal utilizado por este autor (ratones NMRI).

La disminución del peso placentario medio observado en nuestra serie de 150 cGy concuerda con la descrita en la literatura. En ninguno de los trabajos realizados en condiciones parecidas a las nuestras se ha intentado relacionar el peso del feto con el de su placenta. En nuestra serie estos dos parámetros no presentaron relación estadística entre sí.

Dosis de 150- 200 cGy reducen el peso medio placentario de forma significativa. Parece que tiene importancia la tasa de dosis en la aparición de este efecto, que es más severo cuanto mayor es ésta.

En la serie de 150 cGy la longitud media de todos los huesos largos del feto resultó significativamente inferior que en el control. Así observamos que en la extremidad superior la longitud media del húmero fue de 36,5mm (control:37,8mm), la del cúbito fue de 36,9mm (control:38,6mm) y la del radio 31,0mm (control:32,5mm). En la extremidad inferior la longitud media del fémur fue 28,7mm (control: 29,1mm), la de la tibia 32,9 mm (control:34,2mm) y la del peroné 32,7mm (control:34,6mm).

En 1964 Rugh (65) observó que dosis de 100 cGy de rayos X administrados entre los días 10 y 13 de gestación ocasionaban una disminución significativa de la longitud de todos los huesos largos de la rata. Estos datos son compatibles con los observados en nuestra serie con dosis algo superiores.

No hemos encontrado en la literatura ningún otro autor que haya estudiado en ratas el efecto de la radiación sobre la longitud de los huesos largos utilizando dosis semejantes a las nuestras y administradas en el mismo momento del desarrollo embrionario.

Se puede considerar que dosis de 150 cGy alteran el desarrollo óseo cuando se administran el día 10 de gestación. El efecto lesivo afecta a todos los huesos largos estudiados, de lo que se deduce que el periodo crítico para el retraso del crecimiento es el mismo en todos ellos.

Dosis de 150 cGy redujeron significativamente el número de núcleos de osificación metacarpianos. Aproximadamente el 5% de los fetos presentaban menor número de núcleos de osificación que el control. No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que hiciese referencia a este parámetro.

El número de vértebras sacro-coxigeas resultó significativamente inferior en la serie de 150 cGy que en la serie control. De forma que el 24,8% de los fetos presentaban de 0 a 5 vértebras en la serie irradiada, mientras que en la control sólo ocurría en el 5,7% de los fetos. Este parámetro tampoco ha sido estudiado en ninguna de las publicaciones consultadas.

Con respecto a las medidas de somatometría fetal craneal se obtuvieron diferencias significativas en el diámetro biparietal medio y longitud cefalonasal media de la serie de 150 cGy (10,4 y 16,3 mm respectivamente) con respecto a los del control (11,4 y 16,4 mm respectivamente). Esta

significación se observó después de corregir estadísticamente para el peso los parámetros de los fetos. Aproximadamente el 52% de los fetos irradiados con 150 Cgy presentaban un diámetro biparietal y céfalo-nasal inferior al control.

En 1971 Brent (71) irradió embriones de 9,5 días con dosis de 150 R de rayos X observando un incremento significativo de la incidencia de microcefalia (41,1%) con respecto al control (0%). Este porcentaje resultó mayor cuanto más alta fue la tasa de dosis utilizada. En nuestra serie de 150 cGy el porcentaje de fetos con disminución del diámetro biparietal y cefalonasal resultó superior al de este autor. La tasa de dosis utilizada en nuestro trabajo fue de 71,7 cGy/minuto, superior a la de Brent (34 R/min). Además en el artículo de este autor no se especifica los parámetros que se midieron para determinar las dimensiones craneales y se consideraron excluyentes microcefalia y exencefalia. Estas circunstancias son las responsables de que en nuestra serie la incidencia de estas lesiones resulte superior.

Dosis de 150 cGy el décimo día de gestación ocasionan una disminución significativa del diámetro biparietal y longitud cefalonasal en el 52% de los fetos irradiados.

En nuestro trabajo, los fetos de la serie de 150 cGy presentaron

numerosas malformaciones externas: exencefalia (2,6%), microftalmos (2,6%), microtia (2,6%), lesiones nasales (0,9%), déficit del cierre del maxilar (2,6%), macroglosia (6,1%), prognatismo (3,5%), labio leporino (3,5%), onfaloceles abdominal completo (2,6%) que no se encontraron en ningún feto de la serie control, pero que no alcanzaron significación estadística. Sí resultó estadísticamente significativa la incidencia de mano y pie zambo (14,5% y 46%, respectivamente) y sindactilia en el pie (13,2%).

En 1947 Warkany (57) observó que dosis de 200-500 R en fetos de rata de 10 días de gestación producían exencefalia (38%), paladar hendido (22%), labio leporino (11%), prognatismo (16%) y malformaciones en las manos (27%). Todos estos porcentajes resultan superiores a los encontrados en nuestra serie, lo que se puede atribuir a las dosis superiores administradas.

En 1971 Brent (71) observó que fetos irradiados con dosis de 150 R de rayos X el 9,5 día de gestación presentaban graves malformaciones cuando la tasa de dosis era alta (100 R/minuto): exencefalia (78% de los fetos irradiados), malformaciones oculares (76%), déficit del cierre del maxilar (51%) y evisceración abdominal (16%). La incidencia de estas malformaciones en nuestra serie ha resultado muy inferior a la descrita por este autor. Las únicas diferencias entre su trabajo y el nuestro son la tasa de dosis utilizada, que en nuestro trabajo fue inferior (71,7 cGy/minuto) y el mo-

mento de la irradiación que sólo varió 12 horas. En el trabajo de Brent no se describe la aparición de malformaciones en las extremidades, que en nuestro trabajo fueron las más abundantes y las únicas con significación estadística.

En 1989 Kusama (89) irradió ratas ICR en el día 11 de gestación con dosis de 150 cGy, observando un incremento en el porcentaje de alteraciones en el cierre del maxilar (7,6%) y de malformaciones en las extremidades (66%). Se utilizó una fuente de Cs-137, con una tasa de dosis de 20 cGy/minuto. En nuestra serie la incidencia de estas malformaciones es menor, aunque aparecieron otras distintas, a pesar de que la tasa de dosis empleada fue mayor. Otras diferencias entre los dos trabajos son el material radiactivo utilizado y el momento en que se realizó la irradiación.

Dosis de 150 cGy entre los días 9,5 y 11 de gestación ocasionan importantes malformaciones externas en los fetos. La variedad de éstas y su porcentaje de aparición depende de la tasa de dosis utilizada.

En la serie de ratas irradiadas el décimo día de gestación con dosis de 150 cGy se encontró que un 6,1% de los fetos presentaba una o varias agenesias costales, parciales o totales. Sin embargo sólo se encontraron diferencias significativas respecto al control en el porcentaje de cos-

tillas horizontales únicas o múltiples (27,2%) y en el de fusiones costales parciales, únicas o múltiples (16,7%).

Warkany en 1947 (57) administró dosis de 200-500 R a fetos de rata el décimo día de gestación. Observó que el 10% presentaba fusiones costales, que siempre fueron parciales. En nuestra serie utilizando dosis menores el mismo día de gestación hemos encontrado mayor número y variedad de malformaciones radiológicas costales. Este autor utilizó rayos X, pero en su trabajo no se especifica la tasa de dosis empleada ni la capa hemirreductora del haz de radiación. Esta circunstancia impide valorar correctamente los diferentes porcentajes observados.

En 1952 Russell (59) irradió con dosis de 300 R fetos de rata el 10,5 día de gestación y encontró casos de costillas fracturadas o anguladas, aunque no especifica el porcentaje. Nosotros no encontramos ninguna de estas malformaciones en nuestra serie. La escasez de datos técnicos del trabajo de Russell nos impide explicar la discordancia observada.

Dosis de 150 cGy o mayores administradas el décimo día de gestación provocan la aparición de malformaciones costales, de las que presentaron significación estadística la horizontalización y la fusión costal. En nuestra serie no se han encontrado malformaciones descritas por otros autores, sin embargo la falta de información sobre la calidad de la radia-

ción utilizada en sus estudios nos impide comparar correctamente los resultados.

Con respecto a las malformaciones de la columna vertebral en la serie de 150 cGy el 55,3% de los fetos presentaron espina bífida en uno o varios cuerpos vertebrales dorsales, mientras que el 20,2 % de los fetos irradiados con estas dosis presentaron raquisquisis lumbar en uno o varios cuerpos vertebrales. Conviene señalar que en nuestra serie la incidencia espontanea de esta malformación ha sido del 1,1%.

En 1947 Warkany (57) no encontró lesiones severas en la columna vertebral cuando se irradiaban fetos de rata el décimo día de gestación con dosis de 200-500 cGy. Las malformaciones esqueléticas observadas presentaron un patrón en el que las estructuras localizadas en la porción más ventral y distal del feto eran las más afectadas, mientras que las localizadas en la región medial y dorsal resultaron indemnes. Para este autor las distintas estructuras esqueléticas presentan diferente radiosensibilidad. En nuestra serie con dosis menores se han encontrado bastantes malformaciones en los cuerpos vertebrales. Sin embargo, únicamente la espina bífida ha presentado significación estadística. Nuestros resultados difieren de los de este autor en que a pesar de utilizar dosis más bajas hemos encontrado un porcentaje significativo de fetos con espina bífida (55% en columna dorsal y 20% en lumbar). Tampoco se cumple la teoría de Warkany sobre la distribución ventro-distal de las lesiones esqueléticas radioinducidas.

No podemos correlacionar nuestros datos con los de este autor debido a que en su estudio no se expone la calidad del haz de radiación utilizado. Sin embargo no podemos explicar la causa de la discordancia en la distribución de las radiolesiones esqueléticas.

En 1964 Rugh (65) describió una incidencia de espina bífida dorsal y lumbar del 39% con dosis de 200 R el 9,5 día de gestación. En nuestra serie de 150 cGy el día 10 el porcentaje en columna dorsal es superior. En el trabajo de este autor no se especifican las características de la radiación utilizada. Posiblemente diferencias en la calidad del haz y el momento más avanzado del desarrollo embrionario en que actuó el agente lesivo son los responsables de las diferencias observadas en la incidencia de espina bífida.

Dosis de 150 cGy provocan una incidencia de espina bífida dorsal y lumbar superior a la descrita en la literatura. La columna dorsal se afecta con más frecuencia que la lumbar. Estas dos circunstancias contradicen la teoría de la distribución ventrodorsal de las lesiones esqueléticas radioinducidas.

Dosis de 150 cGy el décimo día de gestación provocan una mortalidad fetal perinatal superior a la registrada en la literatura en otros momentos de la gestación y con dosis discretamente más elevadas. Se puede

sospechar que ese día corresponde al momento de mayor sensibilidad para este efecto. Esta misma circunstancia se da con la disminución del número de implantaciones placentarias por madre.

En nuestra serie de 150 cGy el número de fetos por camada resultó significativamente inferior al del control. Dosis menores en un momento posterior del desarrollo embrionario no modifican este parámetro. De ello se deduce que momento y dosis de irradiación influyen de forma decisiva en el número de fetos por camada.

Dosis de 150 cGy disminuyen considerablemente los pesos fetal y placentario. Este efecto no aparece en un momento concreto de desarrollo sino que se ha observado con rangos de dosis de 110-200 cGy administrados entre los días 9 y medio y 15 de gestación. Sin embargo si depende de forma directamente proporcional de la tasa de dosis.

El periodo crítico para inducir retraso en el crecimiento óseo es el mismo en todos los huesos largos, ya que en nuestra serie dosis de 150 cGy redujeron de forma significativa la longitud de todos los huesos largos del organismo. Los mismos resultados se obtuvieron con el número de núcleos de osificación metacarpianos y de vértebras sacrocoxígeas. No ocurrió así con los huesos de la base del craneo, cuyo crecimiento no se alteró de forma significativa respecto al control con 150 cGy en el día 10 de gestación.

Dosis de 150 cGy ocasionan microcefalia en el dia 10 de gestación. La probabilidad de aparición de este efecto aumenta cuando se utilizan tasas de dosis altas.

Con respecto a las malformaciones externas dosis de 150 cGy incrementan de forma significativa su probabilidad de aparición. Su variedad y porcentaje de aparición dependen de la tasa de dosis utilizada.

Dosis de 150 cGy incrementan considerablemente la incidencia de malformaciones oseas radiológicas, que no siguen un patrón de distribución ventro-dorsal.

El estudio de los efectos de las dosis bajas de radiación en embriones y fetos ha sido un tema que ha preocupado a los investigadores desde hace años.

Dosis de 10 cGy redujeron de forma significativa el número de implantaciones placentarias por madre en el 100% de los casos y el número de fetos por camada en el 84,6%. También produjeron un retraso en el crecimiento óseo de la extremidad inferior y de la cavidad craneal. Con estas dosis aparecieron malformaciones externas en extremidades y radiológicas en costillas y columna lumbosacra.

En 1969 Rugh (67) irradió embriones de ratas CF1 durante el periodo de preimplantación con rayos X de 184 Kv, con dosis de 10 R (tasa de dosis de 60 cGy/minuto). Observó menor número de implantaciones (media de 11,64 por madre) que en la serie control (media de 11,92). En nuestra serie de 10 cGy el número medio de implantaciones por madre fue de 9,7 (control: 13,8). Las diferencias se pueden explicar por el distinto tipo de rata utilizado y porque en nuestra serie la irradiación se realizó durante la organogénesis precoz.

Dosis de 10 cGy en la organogénesis precoz son capaces de reducir de forma significativa el número de implantaciones placentarias. Este efecto ya se había observado cuando la irradiación incide durante la fase de preimplantación, pero en la literatura consultada el trabajo de Rugh es el

único en el que se hace referencia a él.

En nuestra serie de ratas irradiadas con 10 cGy el décimo día de gestación se ha observado una reducción significativa del número de fetos por camada con respecto a la serie control. Se obtuvieron valores medios de 9 y 12,3 fetos por camada respectivamente. Sin embargo no se encontraron diferencias entre la serie de 10 y de 150 cGy.

En 1962 Rugh (64) irradió embriones de rata CF1 durante el periodo de preimplantación con dosis de 15 R y observó una disminución en el número de fetos por camada que resultó de 9, mientras que en el control el valor medio fue 10,3. En nuestra serie de 10 cGy el día 10 de gestación el número medio de fetos por camada resultó de 9, lo que supone una reducción estadísticamente significativa respecto al control (media de 12,3 fetos por camada).

En 1969 este mismo autor (67) irradió con dosis de 10 R fetos de rata durante el periodo de preimplantación y comprobó una disminución del tamaño de las camadas, que resultó más severa cuando la irradiación se realizó 8 horas después de la concepción. Así mismo observó que este efecto dependía de forma directamente proporcional de la dosis. No podemos comparar sus datos con los nuestros debido a que no especifica el valor numérico del efecto estudiado.

Al irradiar fetos con dosis de 10 cGy el día 10 de gestación se produce una disminución significativa en el número de fetos por camada. Este efecto no parece depender de la dosis administrada en nuestra serie. En la literatura consultada esta alteración ha sido descrita cuando la irradiación ocurre durante el periodo de preimplantación, mientras que en nuestro trabajo aparece en la fase de organogénesis precoz.

Con dosis de 10 cGy el décimo día de gestación se ha observado una disminución significativa del diámetro biparietal en el 9% de los fetos, que alcanzó un valor medio de 11,1 mm en la serie irradiada al corregir por peso (control: 11,4 mm).

No se ha encontrado en la literatura consultada ningún trabajo que valorase este parámetro en fetos irradiados con dosis próximas a los 10 cGy.

En nuestra serie de 10 cGy se han encontrado alteraciones en el crecimiento de los huesos craneales. Resultó significativa la reducción observada en los siguientes parámetros: longitud del complejo máxilo-facial (valor medio de 7,8 mm frente a 8,2 mm del control) y longitud de la mandíbula (valor medio de 8,3 mm frente a 8,5 mm del control).

En 1980 Brent (90) describió que dosis de 10 cGy de radiación de baja TLE no aumenta la incidencia de microcefalia en animales de experimentación. En nuestra serie de 10 cGy el décimo día de gestación se observó una disminución estadísticamente significativa del diámetro biparietal y de algunos parámetros radiológicos craneales.

Dosis de 10 cGy el décimo día de gestación retrasaron de forma significativa el crecimiento de algunos huesos craneales.

En la serie de ratas irradiadas con 10 cGy se observó un incremento de la incidencia de pie zambo (20,5% de los fetos) con respecto al control (0%). No se detectaron incrementos significativos de otras malformaciones externas.

En 1962 Rugh (64) irradió embriones de mamíferos en el periodo de preimplantación con dosis de 15 R de rayos X de 184 Kv y encontró un incremento en la incidencia de exencefalia. Este autor señaló que dentro de la misma camada había fetos completamente normales junto a otros con graves alteraciones. En nuestro trabajo se utilizaron dosis algo menores y el momento de irradiación fue posterior, sin embargo encontramos una incidencia elevada de pie zambo. Las únicas diferencias entre el estudio de Rugh y el nuestro son la dosis utilizada y el momento en que se administró.

En 1986 Roux (91) irradió ratas Wistar el décimo día de gestación con radiación gamma procedente de una fuente de Co-60 con dosis de 40 cGy. Encontró que el 2,5% de los fetos presentaba malformaciones oculares, siendo éste el único tipo de malformación detectada. Este autor consideró los 40 cGy el umbral de dosis para la aparición de malformaciones externas en ese día de gestación. En nuestra serie con dosis menores se han encontrado numerosos casos de pie zambo. No se han encontrado malformaciones oculares, sin embargo se observaron algunas malformaciones faciales (macrogllosia y malformaciones labiales) ,aunque no presentaron significación estadística.

Ese mismo año Michel (92) irradió ratones en el octavo día de gestación con rayos X de 200 Kv (tasa de dosis de 46,4 cGy/minuto). La dosis administrada fue de 12,5 cGy. Con estas dosis no encontró mayor incidencia de malformaciones externas en el grupo irradiado que en la serie control. Dosis de 50 cGy administrados el mismo día de desarrollo embrionario ocasionaron graves malformaciones craneo-faciales. Este autor observó que junto a fetos malformados había otros aparentemente normales (90). Nuestro estudio utilizó tasas de dosis superiores en un momento posterior. Por el contrario la dosis administrada fue menor. Sin embargo la incidencia de malformaciones en extremidades tuvo significación estadística mientras que las malformaciones faciales observadas no resultaron valorables. Estos resultados se pueden explicar si se tiene en cuenta el momento del desarrollo embrionario en que se realizó la irradiación.

En 1980 Brent (90) no encontró casos de malformaciones externas en fetos de ratas irradiados entre los días 8 y 13 de gestación con dosis de 10 cGy. En nuestra serie 10 cGy el décimo día de gestación ocasionaron malformaciones externas faciales (macroglosia y malformaciones labiales), sin embargo sólo resultó significativa la incidencia de pie zambo.

En 1989 Michel (93) consideró 13,5 cGy la dosis umbral de rayos X a partir de la cual aumenta significativamente la incidencia de malformaciones externas en fetos de rata, durante el periodo de organogénesis. En nuestra serie con dosis menores se ha obtenido una incidencia elevada de estas lesiones durante la organogénesis precoz.

Con dosis de 10 cGy se han observado distintas malformaciones craneofaciales, sin embargo en nuestra serie sólo presentaron significación estadística las malformaciones de extremidades (pie zambo). Al comparar nuestros resultados con los de otros autores que utilizaron dosis semejantes se puede sospechar que la aparición de un tipo determinado de malformación depende del momento del desarrollo embrionario en que se realizó la irradiación. Es interesante destacar la gran capacidad compensatoria de los tejidos embrionarios que permite reparar "ad integrum" lesiones radioinducidas en el feto, de forma que junto a fetos malformados se desarrollan en el interior de la madre otros completamente normales.

Dosis de 10 cGy el décimo día de gestación ocasionaron mayor número de malformaciones radiológicas que la serie control. De ellas presentaron significación estadística la incidencia de malformaciones costales (12,2%) y la fusión osea de cuerpos vertebrales en columna dorso-lumbar (28%).

En 1957 Russell (94) observó que la irradiación de fetos de ratón de 8,5 días de gestación con dosis de 25 cGy de rayos X de 250 Kv ocasionaba lesiones incluso en muestras pequeñas. Detectó un aumento de la incidencia de raquisquisis dorsal y lumbar (33 y 26 % respectivamente), pero no malformaciones radiológicas costales. En nuestra serie de 10 cGy el día 10 se produjo un incremento de las malformaciones costales, pero no se observaron casos de espina bifida. Las diferencias se pueden explicar por el distinto momento en que se realizó la irradiación. Con respecto a la calidad de ésta el autor no aporta datos suficientes que permitan compararla con la utilizada en nuestro trabajo.

No se han encontrado en la literatura trabajos que estudien las malformaciones radiológicas oseas que aparecen con 10 cGy el décimo día de gestación. En nuestra serie observamos un incremento significativo de malformaciones costales (costillas horizontales).

Con dosis de 10 cGy se produce una disminución significativa del número de implantaciones placentarias por madre y del número de fetos por camada. Alteraron algunas dimensiones craneales, reduciéndolas y provocaron malformaciones externas y radiológicas.

Con dosis de 2 cG y administradas el décimo día de gestación se redujeron de forma significativa el número de implantaciones placentarias en todas las madres y el número de fetos por camada (100% de los fetos). También se observó una disminución en las dimensiones craneales, de forma que el 8,3% de los fetos presentaba una disminución de la longitud cefalo-nasal y el 4,2% del diámetro biparietal. Así mismo el 33% de los fetos presentaba malformaciones externas en extremidades inferiores (pie zambo).

En 1962 Rugh (64) irradió embriones de ratas de 0,5-1,5 días de gestación con rayos X de 184 Kv, administrando una dosis de 5 cGy. Observó que se reducía el número de implantaciones con respecto al control, aproximadamente en un 20%. En nuestra serie de 2 cGy la reducción fue del 28% respecto en la serie irradiada (10,4 implantaciones por madre) respecto al control (13,8). Con dosis muy semejantes se ha conseguido el mismo efecto en un momento posterior de la gestación. La única justificación posible es que la lesión radioinducida con 2 cGy produjo la muerte y reabsorción del feto de 10 días.

En 1978 Michel (75) observó que con dosis de 1 cGy de rayos X, administrados el día 8 ó 9 de gestación se incrementaba el número de reabsorciones fetales de un 5% (control) a un 8%. En nuestra serie estas dos cifras resultaron inferiores (0,9 y 2% respectivamente) pero igualmente significativas.

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE MADRID
CENTRO DE INVESTIGACIONES
BIOLÓGICAS

En 1968 Jacobsen (69) observó que la dosis mínima con la que se aumentaba de forma significativa el número de reabsorciones era 5cGy administrados el día 7,5 de gestación. Michel en 1986 (95) y Friedberg en 1987 (96) no obtuvieron este efecto con 1 cGy el día 8 de gestación. En nuestro trabajo dosis de 2 cGy el día 10 redujeron de forma significativa el número de implantaciones placentarias e incrementaron el de reabsorciones fetales.

De los datos anteriores se deduce que el umbral de dosis que incrementa de forma significativa el número de reabsorciones durante la organogénesis precoz puede establecerse en 2 cGy. Los datos existentes sobre 1 cGy son confusos.

Dosis de 2 cGy el décimo día de gestación redujeron significativamente las dimensiones craneales al corregirlas estadísticamente por el peso fetal. El diámetro biparietal medio de la serie irradiada resultó de 11,2 mm (control: 11,4mm) y la longitud cefalo-nasal 16,3 mm (control: 16,4 mm).

Para Brent (90) dosis de 5 cGy no producen microcefalia. En nuestra serie de 2 cGy se redujeron de forma significativa las dimensiones craneales.

En 1989 Michel (93) comprobó que dosis de 5 cGy durante la organogénesis precoz puede ocasionar malformaciones craneales, en nuestra serie hemos encontrado que dosis de 2 cGy pueden producir microcefalia.

En 1989 Uma Devi (97) irradió ratones durante la organogénesis. Las dosis administradas estaban en el rango de las utilizadas en radiodiagnóstico (0,9 cGy). Cuando la irradiación se realizó durante la organogénesis precoz (día 6,5 de gestación) no se observaron casos de microcefalia. La irradiación el día 11,5 de gestación redujo de forma significativa los parámetros craneales. En nuestra serie la irradiación se realizó en un día intermedio entre los utilizados por este autor, en el que ya se manifestaron estas alteraciones.

En nuestra serie dosis de 2 cGy reducen significativamente las dimensiones de los parámetros craneales cuando se administran durante las últimas fases de la organogénesis precoz.

Dosis de 2 cGy el décimo día de gestación provocaron un incremento considerable de la incidencia de pié zambo (33%). También se detectó un 4,2% de fetos con sindactilia, pero debido a su escaso número no resultaron comparables con la serie control.

En 1978 Michel (75) observó que dosis de 1 cGy de rayos X (140 Kv) administrados a ratones en los días 8 ó 9 de gestación producen una incidencia de fetos malformados del 3% aproximadamente. Este autor utilizó rayos X con una tasa de 0,7 cGy/ minuto, muy inferior a la de nuestro estudio. Esta diferencia junto con la mayor dosis administrada en un momento posterior del desarrollo embrionario pueden ser la causa del mayor porcentaje de malformaciones de nuestra serie. En el trabajo de Michel se señala la importancia que puede tener la asociación de factores concomitantes a la irradiación en la teratogénesis (98,99).

Dosis de 2 cGy el día 10 de gestación incrementan de forma significativa la incidencia de malformaciones externas. Factores importantes que influyen en la aparición de este efecto son el momento de la irradiación y la tasa de dosis utilizada.

Dosis de 150 cGy produjeron una elevada mortalidad perinatal, con reducción del número de implantaciones placentarias y del número de fetos por camada. Con 10 y 2 cGy no se observó el incremento de la mortalidad perinatal, pero sí de la prenatal.

En la serie de 150 cGy se observó una disminución del tamaño glo-

bal del feto, con retraso del crecimiento óseo. No se encontró este efecto en la serie de 10 cGy ni en la de 2 cGy.

En nuestro trabajo se comprobó que dosis de 150, 10 y 2 cGy producen microcefalia. La severidad de esta lesión es directamente proporcional a la dosis administrada.

Dosis de 150 cGy ocasionan importantes y graves malformaciones externas y radiológicas. Dosis de 10 cGy también tienen este efecto, aunque con menor probabilidad y severidad. Dosis de 2 cGy no ocasionan malformaciones radiológicas evidentes, pero sí aumentan el porcentaje de malformaciones externas respecto al control.

Después de los accidentes nucleares de Hiroshima y Nagasaki se realizaron numerosos estudios para comprobar los efectos de las radiaciones ionizantes en la población expuesta. Los efectos más estudiados han sido la carcinogénesis y la inducción de malformaciones en hijos de madres irradiadas o no durante la gestación. Los hallazgos encontrados han confirmado los resultados obtenidos experimentalmente en animales (100).

En 1967 Wood (101) estudió el tamaño craneal y la incidencia de retraso mental en niños expuestos a la explosión de Hiroshima durante la gestación. Comprobó que casi el 50% de los niños cuyas madres estaban en un radio de 1.200 m del hipocentro de la explosión, presentaba un perímetro craneal como mínimo 2 desviaciones standard inferior al medio y padecían retraso mental. Al alejarse del hipocentro el porcentaje de microcefalia disminuye al aumentar la distancia. Con respecto al tiempo de gestación la mayoría de los casos de microcefalia y retraso mental se dieron cuando la exposición ocurrió antes o durante la 15 semana de gestación.

Estos datos consuerdan con los encontrados experimentalmente en nuestras series de irradiación en las que observamos una disminución estadísticamente significativa del diámetro biparietal con respecto al control tanto en la serie de 150, como en la de 10 y 2 cGy y de la longitud cefalonasal en la de 150 y 2 cGy.

Este autor también observó que los niños con microcefalia y retraso mental presentaban menor estatura de los normal. En nuestro trabajo resultaron significativamente menores las longitudes de todos los huesos largos en la serie de 150 cGy y de los huesos largos de la extremidad inferior en la de 10 cGy.

Estudiando datos de Hiroshima y Nagasaki, Miller y Blot (73,102) relacionaron por primera vez en 1972 y 1973 la dosis recibida por el feto humano durante la gestación con la aparición de microcefalia, único efecto teratógeno observado hasta entonces en el hombre. Observó que la microcefalia era más severa y se asociaba con más frecuencia a retraso mental cuanto más cerca del hipocentro se encontrase la madre en el momento de la explosión. Así mismo sólo apareció cuando la irradiación había ocurrido antes de la 18 semana de gestación. En Hiroshima comprobó que el umbral de dosis para la aparición de microcefalia fue de 10-19 cGy, mientras que en Nagasaki resultó de 150 cGy. La diferencia se debe a la mayor eficacia biológica de la irradiación con neutrones de la bomba de Hiroshima, que no se dio en Nagasaki. Esta es la causa de que los efectos encontrados en Hiroshima con dosis bajas no se puedan extrapolar a la irradiación de pacientes embarazadas en medicina, en las que la aplicación de neutrones es excepcional. Debido a las precarias condiciones alimenticias y sanitarias de toda la población durante la postguerra no se pudo comprobar la influencia de estos factores ambientales en la aparición de lesiones radioinducidas.

En nuestra serie los factores ambientales se mantuvieron constantes durante todo el trabajo y unicamente se utilizó radiación gamma de calidad semejante a la de las exploraciones de radiodiagnóstico abdominales y observamos que el diámetro biparietal resultó significativamente inferior en las series de 150, 10 y 2 cGy y la longitud cefalonasal en las de 150 y 2 cGy, con respecto al control.

Meses después del accidente nuclear de Chernobyl se comenzaron a ver los efectos de la radiación emitida principalmente por los isótopos I-131 y Cs-137 sobre los fetos de mujeres embarazadas en el momento de la explosión.

Lüning observó en 1989 (8) un incremento significativo de la mortalidad perinatal en el sur de Alemania Occidental, en regiones en las que la dosis recibida fue aproximadamente de 4 mSv (aproximadamente 0,4 cGy). En nuestra serie observamos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad perinatal al comparar la serie de 150 cGy con el control.

Nuestros datos son similares a los aportados por Czeizel en Hungría en 1990 (29), que atribuye el efecto observado en Alemania al peso neonatal de los niños, significativamente inferior después del accidente, que considera debido a la prematuridad ocasionada por el estrés psicosocial desencadenado por el accidente. En nuestro trabajo la duración de la gesta-

ción fue idéntica en todas las series puesto que se finalizó por cesarea el mismo día. Sin embargo el peso resultó inferior y la mortalidad superior en la serie de 150 cGy con respecto al control.

Faltan estudios epidemiológicos sobre la aparición de malformaciones radioinducidas en el hombre. Sin embargo hay datos que sugieren la necesidad de reconsiderar el límite máximo de dosis permisible en el hombre, que en la actualidad está fijado entre 50 y 100 mSv (dosis absorbida: 5-10 cGy) y que convendría reducir. Los resultados encontrados en este trabajo apoyan esta sugerencia ya que se ha observado que dosis de 2 cGy provocan importantes alteraciones fetales.

CONCLUSIONES

1. Dosis de 150 cGy incrementan la letalidad embriofetal ($\approx 30\%$) y la morbilidad fetal ($\approx 90\%$) con aparición de un complejo lesional formado por exencéfalo, onfalocèle, defecto del cierre de la placa neural y pie zambo. Así mismo disminuyen el peso fetal ($\approx 80\%$) y el crecimiento esquelético ($\approx 80\%$).
2. Dosis de 10 cGy incrementan la letalidad embriofetal ($\approx 10\%$) y la morbilidad fetal con un complejo malformativo consistente principalmente en pie zambo y mano zamba ($\approx 40\%$). Así mismo producen un defecto en el crecimiento longitudinal de los huesos largos de las extremidades posteriores de las ratas ($\approx 20\%$).
3. Dosis de 2 cGy incrementan la letalidad embriofetal ($\approx 5\%$) y la morbilidad fetal con aparición de un complejo malformativo formado predominantemente por pie zambo ($\approx 30\%$).

La trascendencia que pudiera tener la aplicación al hombre de los datos obtenidos corrobora la opinión ya formulada por Organismos Internacionales sobre la reducción del límite máximo de dosis de radiación permisible en el hombre.

is an important consideration in the study of the human mind. The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate. The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate. The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate.

The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate. The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate. The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate.

The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate. The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate. The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate.

8. RESUMEN

The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate. The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate. The study of the human mind is a complex task, and it is one that has been the subject of much research and debate.

RESUMEN

El estudio de los efectos de las radiaciones ionizantes en el desarrollo embrionario y fetal es un tema muy controvertido, fundamentalmente en lo que respecta a las bajas dosis. En los últimos tiempos se ha acrecentado considerablemente el interés sobre las lesiones radioinducidas en el feto durante la gestación, debido al avance tecnológico que permite utilizar elementos radiactivos para el diagnóstico y tratamiento de determinadas enfermedades, así como por los recientes accidentes nucleares (Chernobyl).

En el presente trabajo se ha estudiado el efecto de dosis bajas de radiación en el desarrollo embrionario y fetal. Los objetivos de este estudio fueron analizar la mortalidad y morbilidad prenatal y el retraso del crecimiento global y esquelético del feto.

Se seleccionaron ratas Wistar que se cruzaron con machos de la misma raza. A los 10 días de gestación se procedió a la irradiación de la región pélvica con rayos X de una calidad de energía semejante a la utilizada en las exploraciones de radiodiagnóstico abdominal. Se agruparon en 4 series distintas según la dosis administrada. La serie 1 (n=88) sirvió

de control. La serie 2 (n=117) recibió 150 cGy. La serie 3 (n=78) 10 cGy . Por último la serie 4 (n=24) recibió 2 cGy. Se dejó evolucionar la gestación espontáneamente controlando las condiciones ambientales. El día 21 de gestación se extrajeron los fetos mediante cesarea. Todos los fetos extraídos fueron sometidos a una cuidadosa exploración y somatometría fetal externa. A continuación se realizaron radiografías postero-anteriores y laterales de cada feto y sus extremidades, en las que se estudió la morfometría fetal radiológica.

El análisis estadístico de los resultados permitió comprobar que:

- Dosis de 150 cGy ocasionan importantes tasas de mortalidad pre y perinatal, disminuyen el crecimiento global del feto y producen importantes malformaciones (microcefalia, defectos en el cierre de la placa neural, onfalocele y pié zambo).
- Dosis de 10 cGy ocasionan mortalidad prenatal y malformaciones (microcefalia, pié zambo y defecto del cierre de la columna vertebral).
- Dosis de 2 cGy provocan mortalidad prenatal y malformaciones (microcefalia y pié zambo).

CAMADA REABSORCIONES E IMPLANTES

Table 1

	CONTROL (n=25)	150 cGy (n=17)	2100 cGy (n=25)
mean	10.0 ± 2.5	9.0 ± 3.7 (*)	9.0 ± 2.5 (*)
standard deviation	2.5 ± 1.0	2.3 ± 1.2 (*)	2.5 ± 0.2 (*)
1° of absorption	13.5 ± 5.0	9.5 ± 5.5 (*)	9.7 ± 1.5 (*)

valor medio por media ± 1 SD

9. TABLAS Y GRAFICOS

* = 1° de absorción
 * = significante
 p < 0.05

CAMADA, REABSORCIONES E IMPLANTES

tabla 1

	<u>CONTROL (n=88)</u>	<u>150 cGy (n=117)</u>	<u>10 cGy (n=78)</u>	<u>2 cGy (n=24)</u>
camada	12.3 +/- 3.4	9.0 +/- 3.7 (*)	9.0 +/- 2.3 (*)	8.5 +/- 1.9 (*)
reabsorciones	0.8 +/- 1.8	2.3 +/- 2.3 (*)	0.6 +/- 0.8 (*)	1.8 +/- 0.8 (*)
nº de implantes	13.8 +/- 3.8	10.5 +/- 3.6 (*)	9.7 +/- 1.9 (*)	10.4 +/- 1.5 (*)

valor medio por madre +/- SD

n = nº de casos

* = significativo

p<0.05

nº = nº significativo

PESOS FETALES Y PLACENTARIOS

tabla 2

	<u>CONTROL (n=88)</u>	<u>150 cGy (n=117)</u>	<u>10 cGy (n=78)</u>	<u>2 cGy (n=24)</u>
peso fetal	5.20 +/- 0.99	4.26 +/- 0.89 (*)	5.70 +/- 0.47 (ns)	5.90 +/- 0.42 (ns)
peso placenta	0.67 +/- 0.10	0.43 +/- 0.12 (*)	0.53 +/- 0.90 (*)	0.62 +/- 0.13 (ns)

valor medio (gr) +/- SD

n = nº de casos

* = significativo

p<0.05

ns= no significativo

MALF. CRANEO-FACIALES

tabla 3

	<u>CONTROL (n=86)</u>	<u>150 cGy (n=117)</u>	<u>10 cGy (n=78)</u>	<u>2 cGy (n=24)</u>
exencéfalo	(-)	2.6% (ns)	(-)	(-)
malf. oculares	(-)	2.6% (ns)	(-)	(-)
malf. pabellón auric.	(-)	2.6% (ns)	(-)	(-)
malf. nasales	(-)	0.9% (ns)	(-)	(-)
alt. cierre maxilar	(-)	2.6% (ns)	(-)	(-)
macroglosia	(-)	6.1% (ns)	2.6% (ns)	(-)
prognatismo	(-)	3.5% (ns)	6.5% (ns)	(-)
malf. labiales	(-)	3.5% (ns)	1.3% (ns)	(-)

No hay diferencia significativa con serie control

(-)=no existen casos

n = nº de casos

ns = no significativo

p > 0.05

ns = no significativo

MALF. EXTREMIDADES

tabla 4

	<u>CONTROL (n=88)</u>	<u>150 cGy (n=117)</u>	<u>10 cGy (n=78)</u>	<u>2 cGy (n=24)</u>
mano zamba	(-)	14.5% (*)	13.0% (ns)	(-)
sindactilia en mano	(-)	(-)	(-)	4.2% (ns)
pie zambo	(-)	46.0% (*)	20.5% (*)	33.3% (*)
sindactilia en pie	(-)	13.2% (*)	(-)	(-)

(-)=no existen casos

* = significativo

n = nº de casos

* = significativo

p<= 0.05

ns= no significativo

SOMATOMETRIA FETAL

tabla 5

	<u>CONTROL (n=88)</u>	<u>150 cGy (n=114)</u>	<u>10 cGy (n=78)</u>	<u>2 cGy (n=24)</u>
diametro biparietal	11.4 +/- 0.9	10.4 +/- 1.1 (*)	11.1 +/- 0.5 (*)	11.2 +/- 0.5 (*)
long. cefalo-nasal	16.4 +/- 0.8	16.3 +/- 0.8 (*)	17.2 +/- 0.5 (ns)	16.3 +/- 0.7 (*)
c. bucal	4.8 +/- 0.4	5.0 +/- 0.5 (ns)	4.9 +/- 0.3 (ns)	4.7 +/- 0.5 (ns)
long. vertex-coxis	39.4 +/- 4.2	37.2 +/- 4.9 (ns)	42.0 +/- 1.9 (ns)	39.7 +/- 2.0 (ns)
rabo	15.4 +/- 1.5	13.9 +/- 2.9 (ns)	16.4 +/- 2.9 (ns)	14.2 +/- 1.2 (ns)

valores medios (mm) +/- SD

n = nº de casos

* = significativo

p < 0.05

ns = no significativo

Nº DE COSTILLAS RADIOLOGIA TORACICA

tabla 6

	<u>CONTROL (n=71)</u>	<u>150 cGy (n=112)</u>	<u>10 cGy (n=74)</u>	<u>2 cGy (n=22)</u>
Derechas				
≤ 10	(-)	2.7% (ns)	(-)	(-)
11 - 12	(-)	7.1% (ns)	(-)	(-)
13 - 14	100%	90.2% (ns)	100% (ns)	100% (ns)
Izquierdas				
≤ 10	(-)	1.8% (ns)	(-)	(-)
11 - 12	(-)	7.1% (ns)	1.4% (ns)	(-)
13 - 14	100%	91.1% (ns)	98.6% (ns)	100% (ns)

No hay diferencia significativa con serie control

ns= no significativo

MORFOLOGÍA MALF. LUMBO-SACRAS

tabla 7

	<u>CONTROL (n=71)</u>	<u>150 cGy (n=114)</u>	<u>10 cGy (n=74)</u>	<u>2 cGy (n=22)</u>
espina bífida	(-)	20.2% (*)	1.3% (ns)	4.5% (ns)
hemivertebras	(-)	9.6% (*)	1.3% (ns)	(-)
fusiones óseas	2.3%	2.6% (ns)	28.4% (*)	(-)
alt. osificación	(-)	2.6% (*)	(-)	(-)
escoliosis	(-)	15.8% (*)	12.2% (ns)	(-)
dismorfogénesis l-s	(-)	8.8% (*)	5.0% (ns)	(-)

n = nº de casos

* = significativo

p <= 0.05

ns = no significativo

MORFOMETRIA RADIOLOGICA CRANEAL I

tabla 8

	<u>CONTROL (n=71)</u>	<u>150 cGy (n=114)</u>	<u>10 cGy (n=72)</u>	<u>2 cGy (n=22)</u>
long. neurocraneo	5.8 +/- 0.5	6.1 +/- 0.2 (ns)	6.0 +/- 0.5 (ns)	5.6 +/- 0.4 (*)
alt. bóveda craneal	5.9 +/- 0.3	5.7 +/- 0.7 (ns)	6.1 +/- 0.3 (ns)	6.0 +/- 0.2 (ns)
long. basio-occipital	2.6 +/- 0.2	2.4 +/- 0.7 (ns)	2.5 +/- 0.3 (*)	2.5 +/- 0.3 (ns)
anch. basio-occipital	0.5 +/- 0.1	0.4 +/- 0.1 (ns)	0.5 +/- 0.2 (ns)	0.5 +/- 0.2 (ns)

valores medios (mm) +/- SD

n = nº de casos

* = significativo

p <= 0.05

ns= no significativo

MORFOMETRIA RADIOLOGICA CRANEAL II

tabla 9

	<u>CONTROL (n=71)</u>	<u>150 cGy (n=114)</u>	<u>10 cGy (n=72)</u>	<u>2 cGy (n=22)</u>
long. basi-esfenoides	1.5 +/- 0.3	1.4 +/- 0.3 (ns)	1.3 +/- 0.3 (*)	1.6 +/- 0.3 (ns)
anch. basi-esfenoides	0.5 +/- 0.1	0.5 +/- 0.1 (ns)	0.5 +/- 0.1 (ns)	0.7 +/- 0.2 (*)
longitud MCF	8.2 +/- 1.0	7.2 +/- 0.8 (*)	7.8 +/- 0.7 (*)	8.2 +/- 0.4 (ns)
ángulo b.craneo (°)	21.0 +/- 5.6	25.2 +/- 8.9 (ns)	21.8 +/- 4.0 (*)	20.3 +/- 4.5 (ns)
long. mandíbula	8.5 +/- 0.8	7.4 +/- 1.0 (*)	8.3 +/- 0.5 (*)	8.8 +/- 0.7 (ns)

valores medios (mm) +/- SD

n = nº de casos

* = significativo

p < 0.05

ns = no significativo

MORFOMETRIA DE EXTREMIDAD SUPERIOR

tabla 10

	<u>CONTROL (n=68)</u>	<u>150 cGy (n=116)</u>	<u>10 cGy (n=71)</u>	<u>2 cGy (n=21)</u>
HUMERO				
longitud	37.8 +/- 5.0	36.5 +/- 4.7 (*)	40.6 +/- 2.2 (ns)	42.8 +/- 7.8 (ns)
anchura	1.02 +/- 0.08	0.98 +/- 0.10(ns)	1.05 +/- 0.07(ns)	1.03 +/- 0.08(ns)
CUBITO				
longitud	38.6 +/- 5.7	36.9 +/- 5.8 (*)	41.0 +/- 2.1 (ns)	43.3 +/- 5.8 (ns)
anchura	0.78 +/- 0.07	0.76 +/- 0.10(ns)	0.81 +/- 0.07(ns)	0.77 +/- 0.16(ns)
RADIO				
longitud	32.5 +/- 5.0	31.0 +/- 4.3 (*)	34.7 +/- 2.0 (ns)	35.6 +/- 2.6 (ns)
anchura	0.50 +/- 0.06	0.52 +/- 0.06(ns)	0.58 +/- 0.05(ns)	0.52 +/- 0.07(ns)

valores medios (mm) +/- SD

* = significativo

p < 0.05

ns = no significativo

n = nº de casos

MORFOMETRIA DE EXTREMIDAD INFERIOR

tabla 11

	<u>CONTROL (n=68)</u>	<u>150 cGy (n=116)</u>	<u>10 cGy (n=71)</u>	<u>2 cGy (n=21)</u>
FEMUR				
longitud	29.1 +/- 5.0	28.7 +/- 4.6 (*)	31.7 +/- 2.9 (*)	33.5 +/- 3.5 (ns)
anchura	0.85 +/- 0.07	0.80 +/- 0.1 (ns)	0.89 +/- 0.06(ns)	0.89 +/- 0.06(ns)
TIBIA				
longitud	34.2 +/- 6.0	32.9 +/- 5.6 (*)	37.1 +/- 2.6 (*)	38.0 +/- 2.7 (ns)
anchura	0.89 +/- 0.08	0.7 +/- 0.1 (ns)	0.79 +/- 0.08(ns)	0.79 +/- 0.10(ns)
PERONE				
longitud	34.6 +/- 6.0	32.7 +/- 5.6 (*)	38.7 +/- 2.4 (ns)	37.2 +/- 2.5 (ns)
anchura	0.34 +/- 0.05	0.4 +/- 0.1 (ns)	0.37 +/- 0.09(ns)	0.38 +/- 0.12(ns)

valores medios (mm) +/- SD

n = nº de casos

* = significativo

p < 0.05

ns = no significativo

NUCLEOS OSIFICACION METACARPIANOS

tabla 12

	<u>CONTROL (n=88)</u>	<u>150 cGy (n=117)</u>	<u>10 cGy (n=78)</u>	<u>2 cGy (n=24)</u>
Nº DE NUCLEOS				
0 - 2	(-)	5% (*)	(-)	(-)
3 - 5	100%	95% (*)	100% (ns)	100% (ns)
>= 6	(-)	(-)	(-)	(-)

n = nº de casos

* = significativo

p < 0.05

ns = no significativo

NUCLEOS OSIFICACION METATARSIANOS

tabla 13

	<u>CONTROL (n=88)</u>	<u>150 cGy (n=117)</u>	<u>10 cGy (n=78)</u>	<u>2 cGy (n=24)</u>
Nº DE NUCLEOS				
0 - 2	1.4%	6% (ns)	(-)	(-)
3 - 5	91.5%	91% (ns)	100% (ns)	100% (ns)
≥ 6	7.1%	3% (ns)	(-)	(-)

n = nº de casos

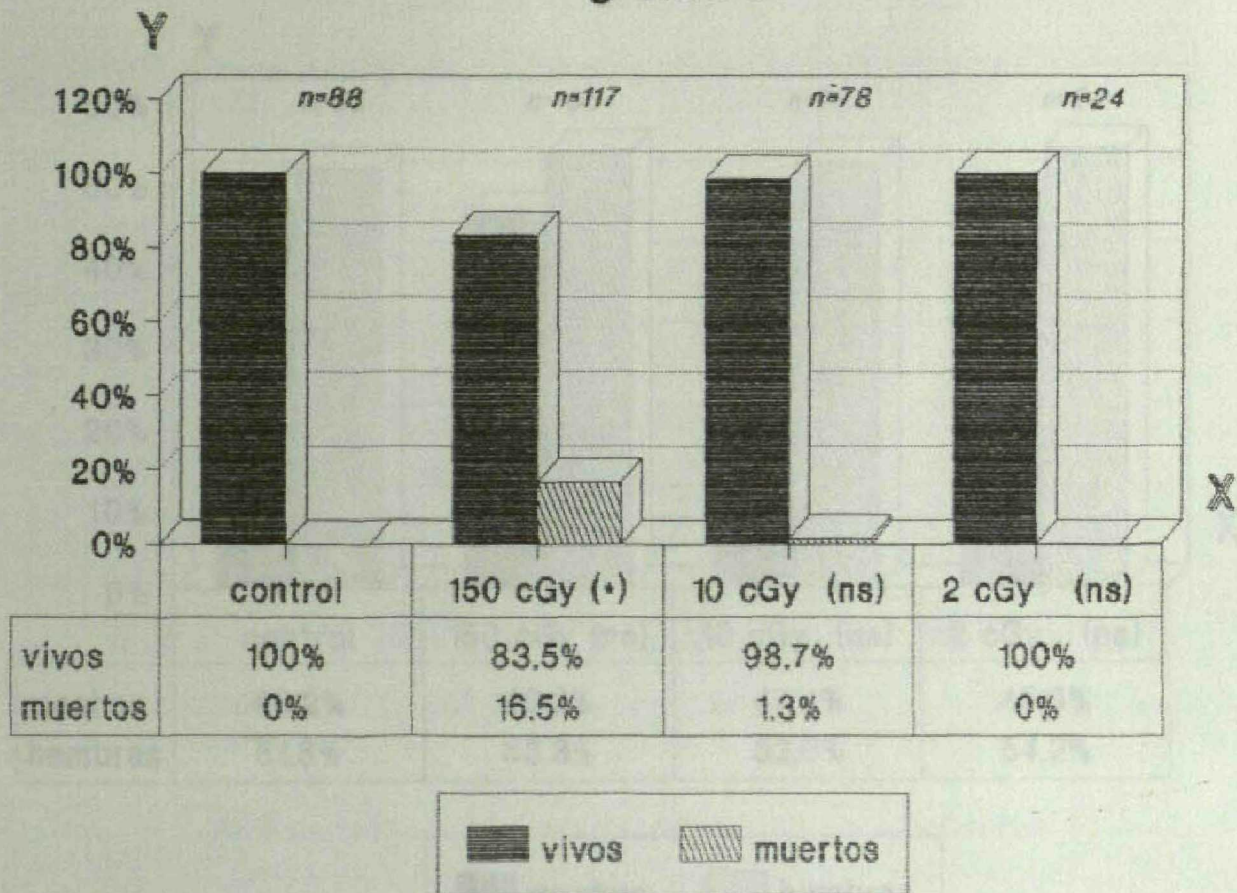
* = significativo

p < 0.05

ns = no significativo

MORTALIDAD PERINATAL

gráfica 1

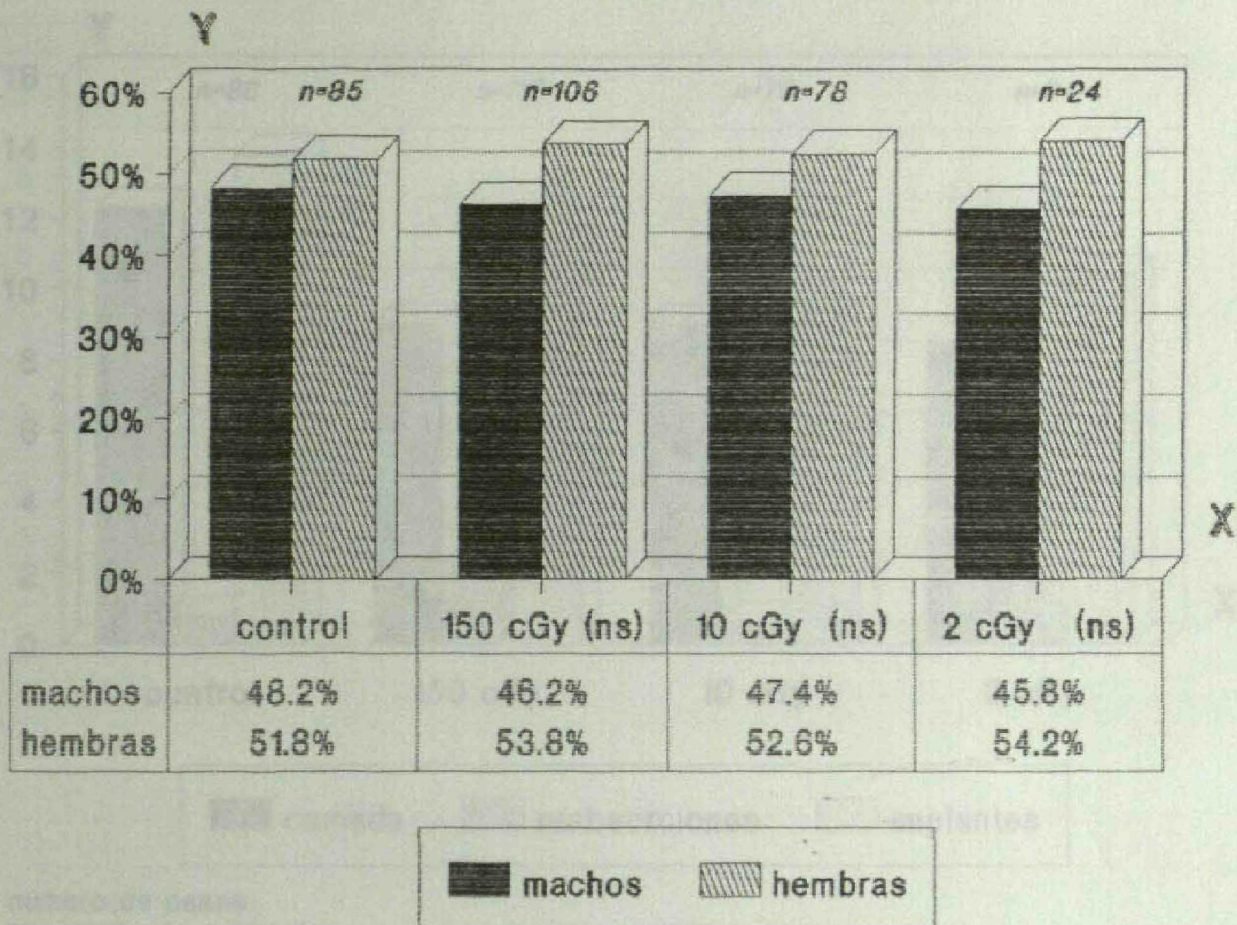


* = significativo $p < 0.05$

ns = no significativo

DISTRIBUCION POR SEXOS

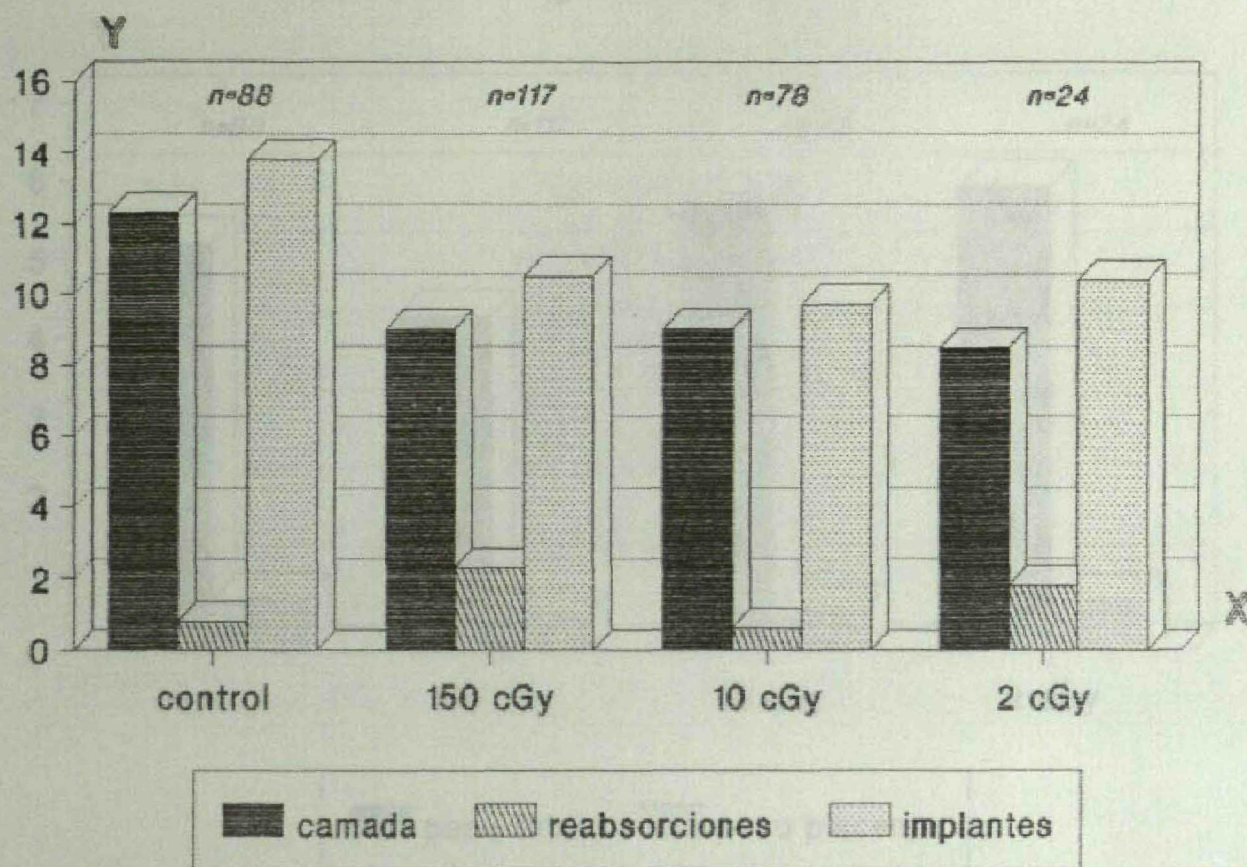
gráfica 2



ns = no significativo

CAMADA, REABSORCIONES E IMPLANTES

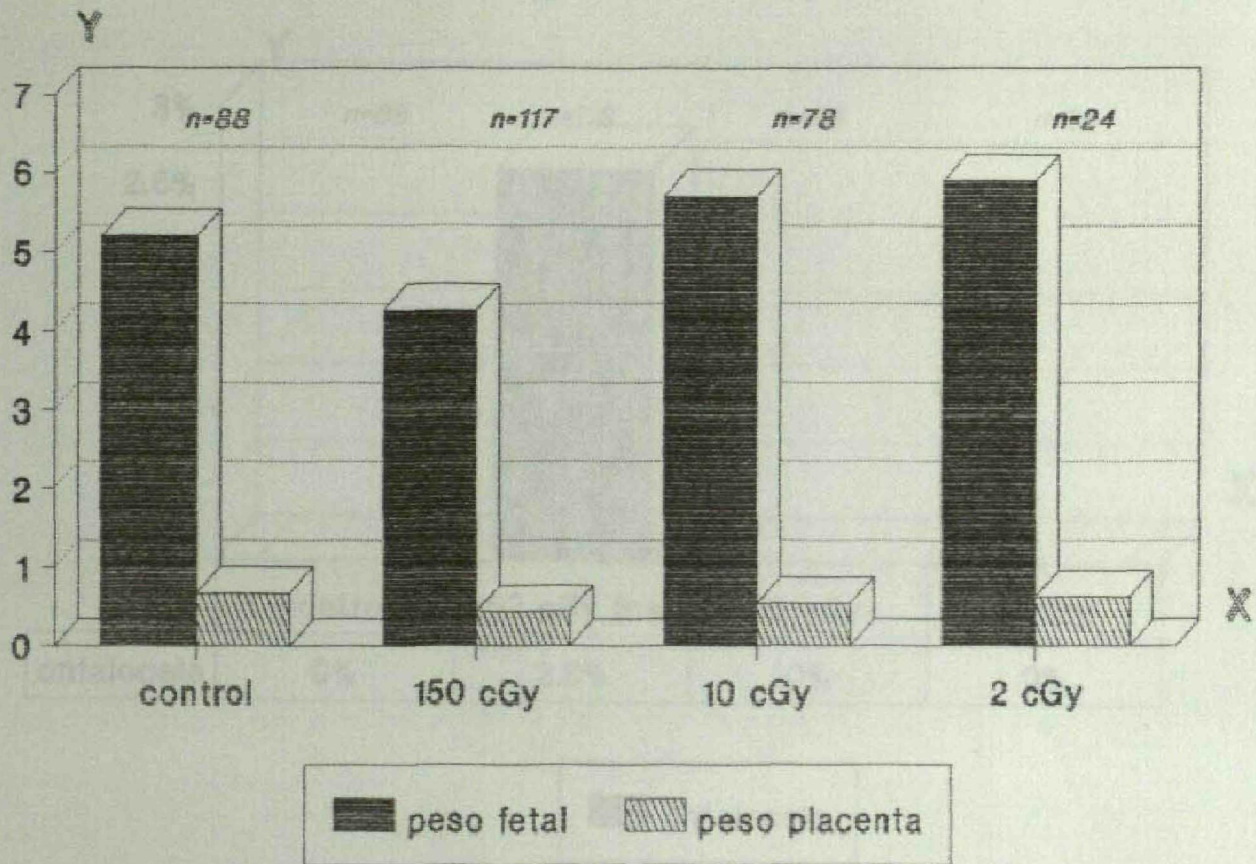
gráfica 3



n = número de casos
 eje X = dosis de radiación
 eje Y = valor medio por madre

PESO FETAL Y PLACENTARIO

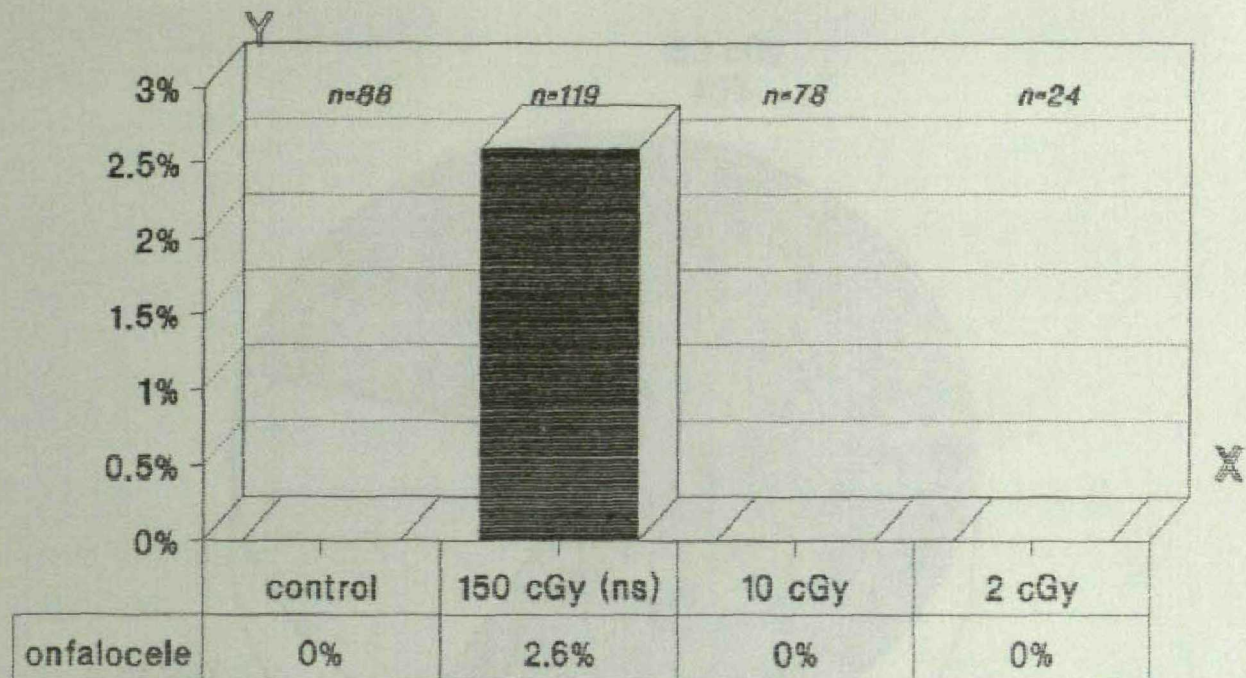
gráfica 4



n = número de casos
 eje X = dosis de radiación
 eje Y = peso medio(gr)

MALF.TORACO-ABDOMINALES

gráfica 5



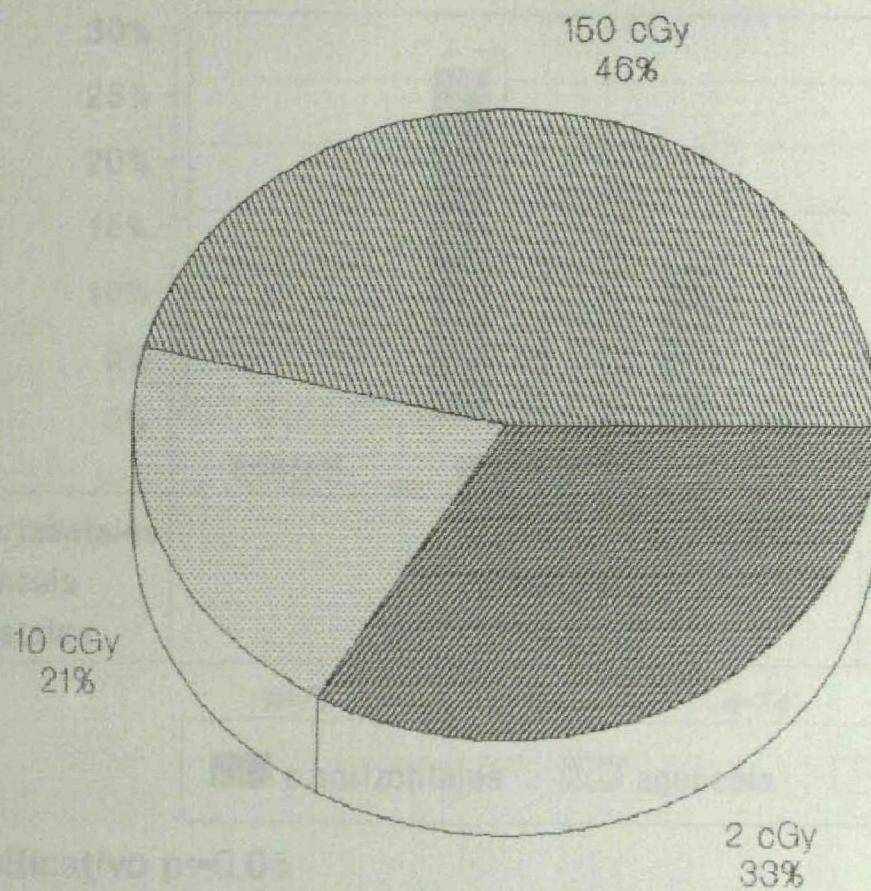
n = nº de casos. ns = no significativo

eje X = dosis de radiación

eje Y = porcentaje de casos

PIE ZAMBO

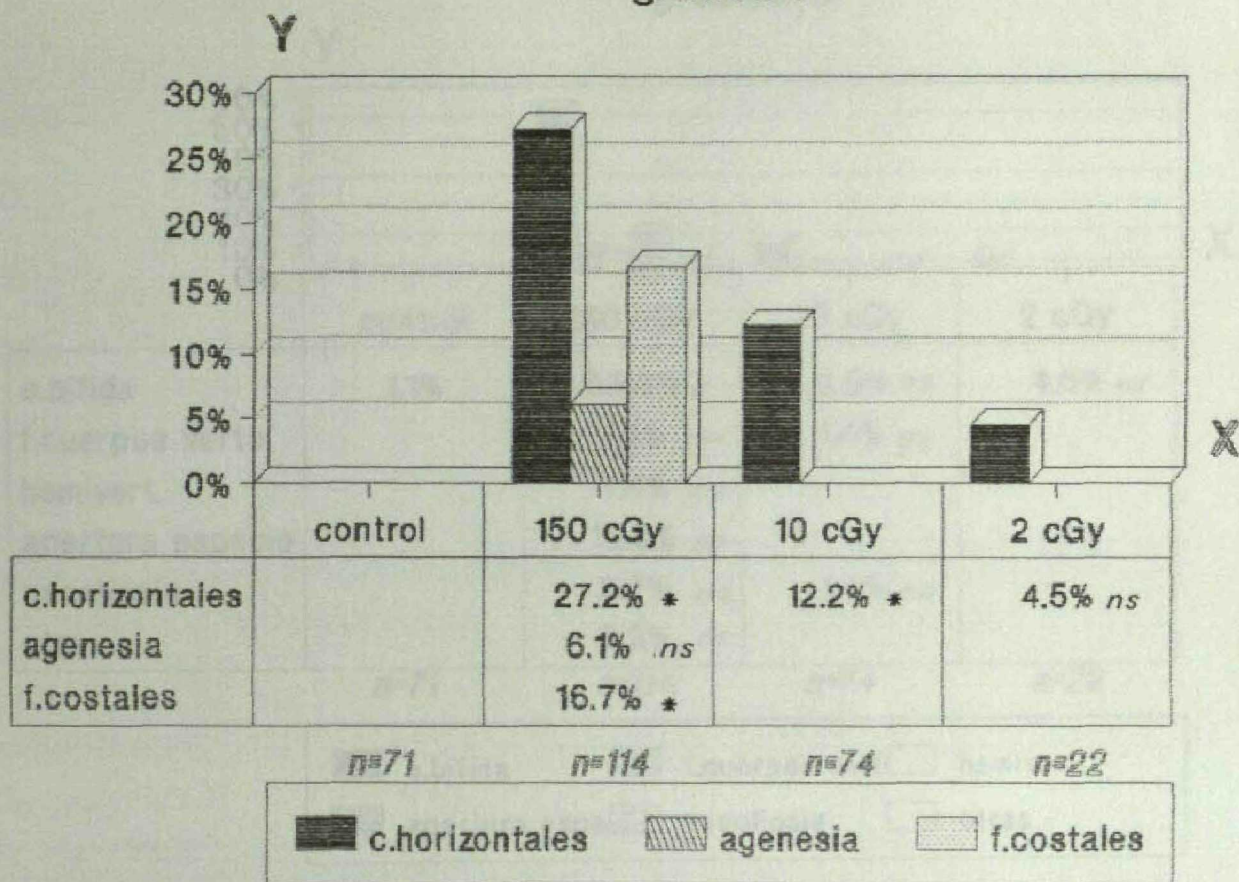
gráfica 6



La serie control no presenta ningún caso

MALF. COSTALES

gráfica 7

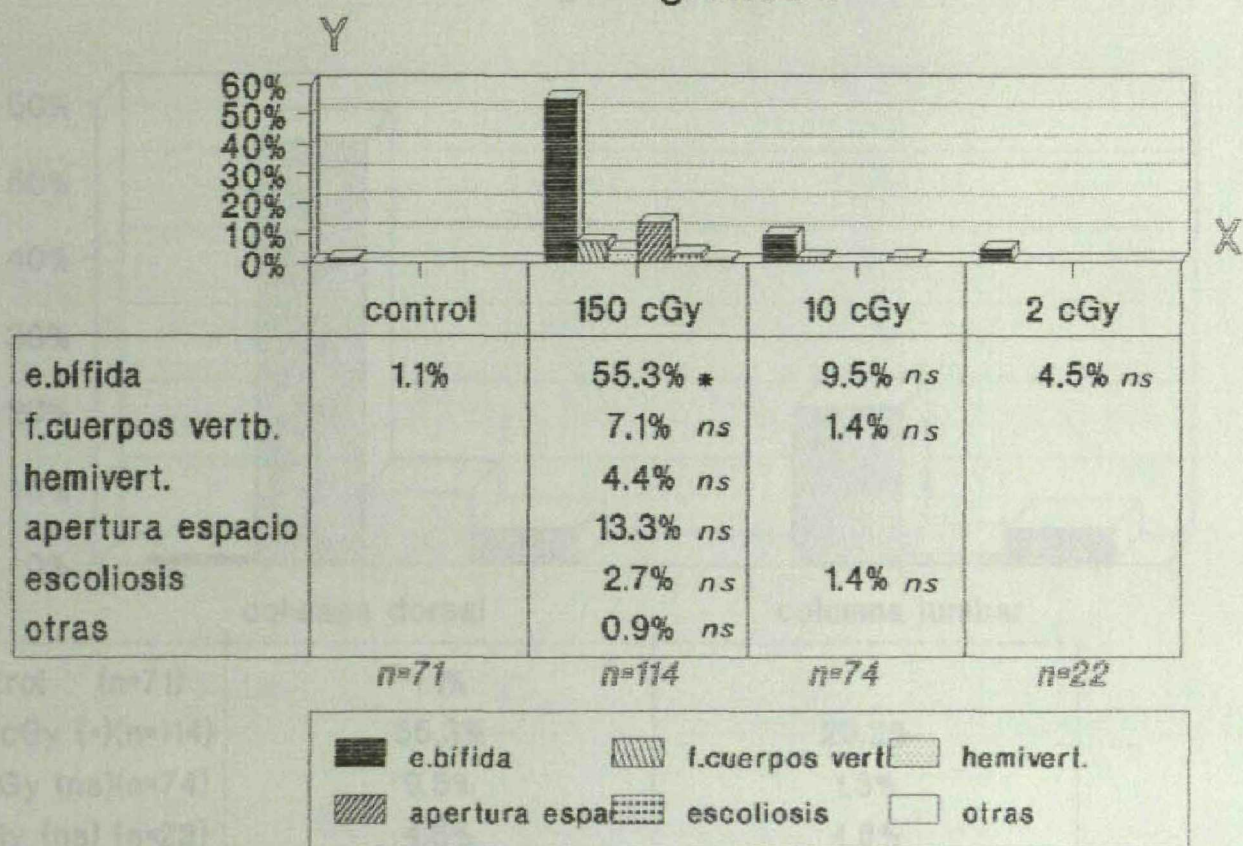


* = significativo $p \leq 0.05$

ns = no significativo

ESPIÑA MALF. VERTEBRAS DORSALES

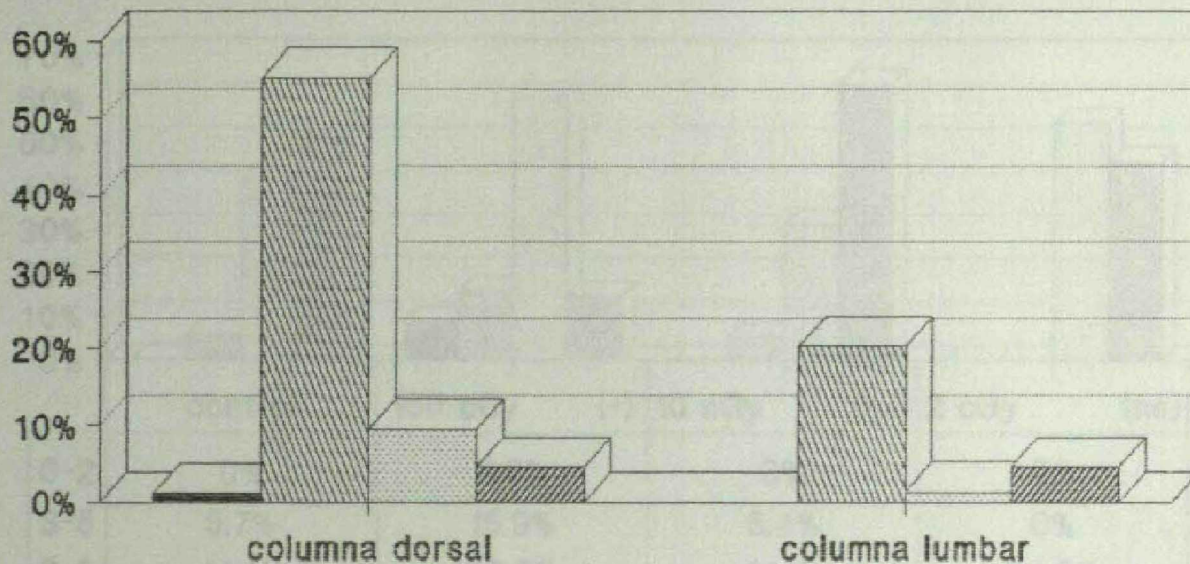
gráfica 8







* = significativo $p < 0.05$

ns = no significativo

ESPINA BIFIDA C. DORSAL Y LUMBAR gráfica 9



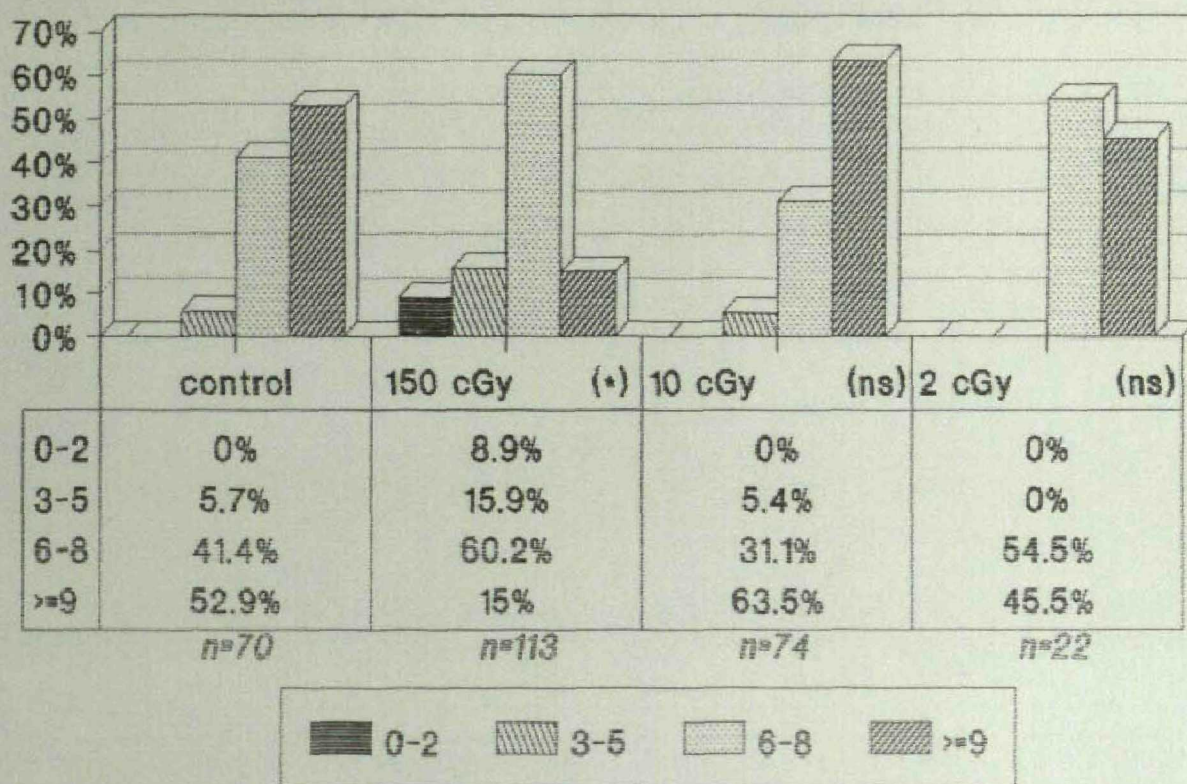
	columna dorsal	columna lumbar
control (n=71)	1.1%	20.2%
150 cGy (+)(n=114)	55.3%	1.3%
10 cGy (ns)(n=74)	9.5%	4.5%
2 cGy (ns) (n=22)	4.5%	0%

	control (n=71)		150 cGy (+)(n=114)
	10 cGy (ns)(n=74)		2 cGy (ns) (n=22)

n = número de casos
 + = significativo $p < .05$
 ns = no significativo

Nº VERTEBRAS SACRO-COXIS

gráfica 10



El valor 0% no significa
agenesia de rabo. Existia
apéndice coxigeo.

n = nº de casos

* = significativo

p < 0.05

ns = no significativo

10. ICONOGRAFIA

Figura 1. Morfometría radiológica fetal.

A) Algunos de los parámetros medidos en la radiografía lateral del craneo: bo (longitud del basioccipital), be (longitud del basiesfenoides), nc (longitud del neurocraneo), MCF (longitud del complejo maxilo-facial), M (longitud de la mandíbula) y a (ángulo complementario de la base del craneo).

B) Longitudes medidas en la extremidad inferior: f (longitud del fémur), t (longitud de la tibia) y p (longitud del peroné).

C) Longitudes medidas en la extremidad superior: h (longitud del húmero), c (longitud del cubito) y r (longitud del radio).

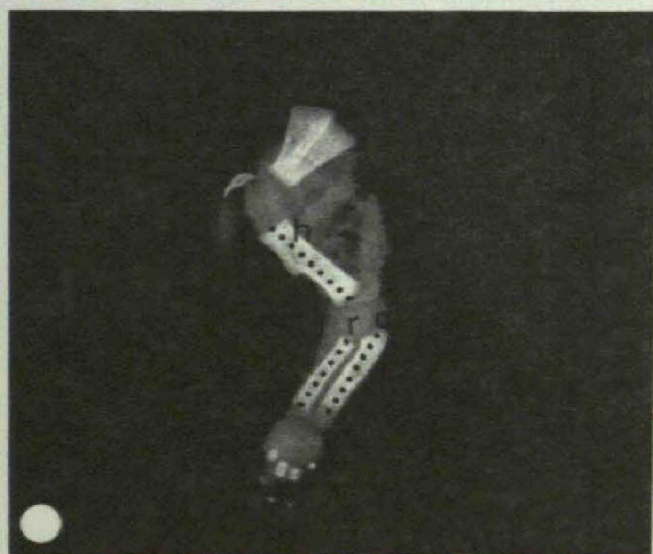
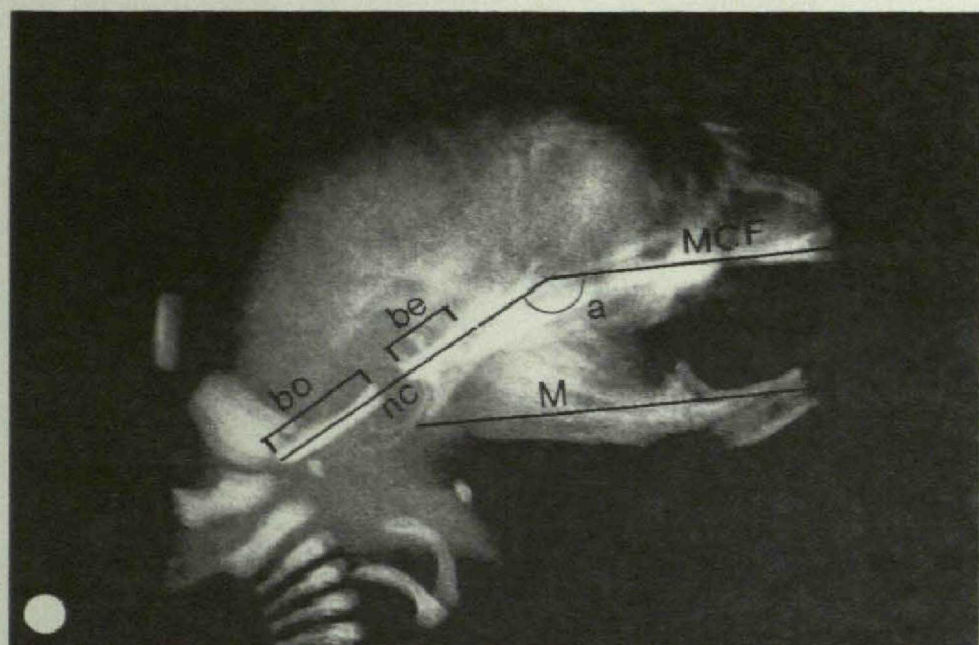


Figura 2. Aspecto macroscópico de un feto de la serie control a los 21 días de gestación.

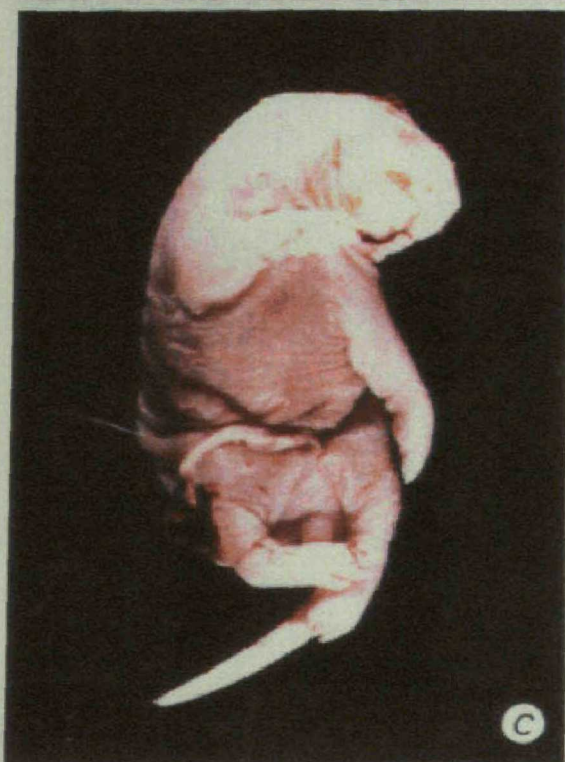
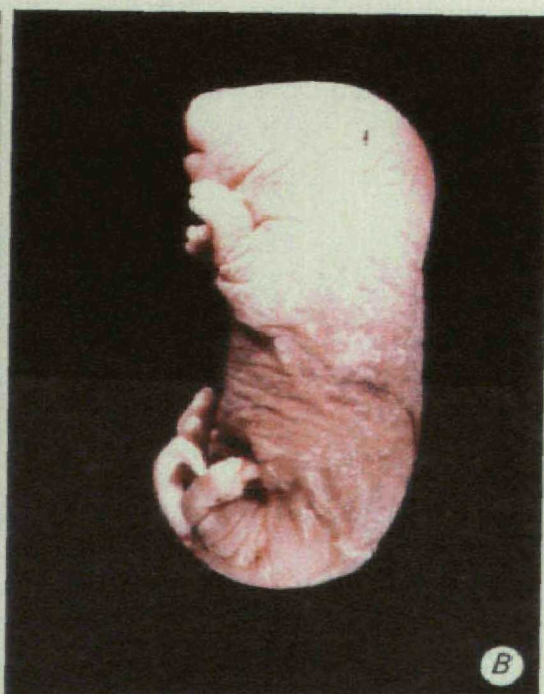
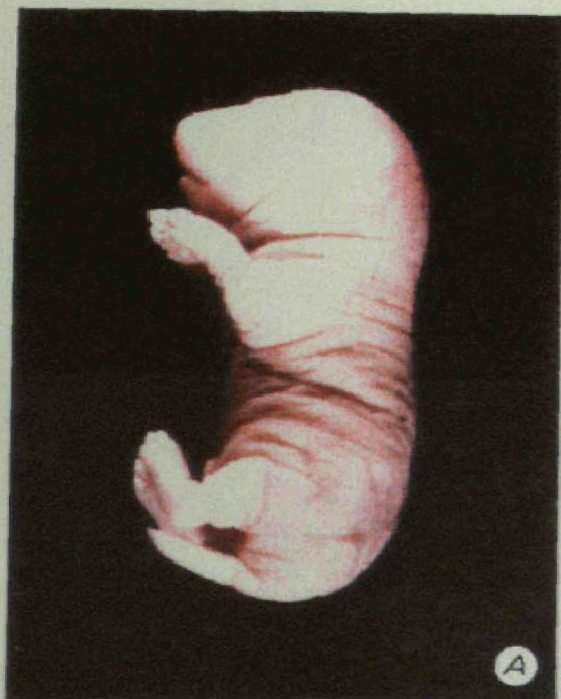
A) Proyección lateral.

B) Proyección anteroposterior.



Figura 3. Aspecto macroscópico de varios fetos de la serie de 150 cGy a los 21 días de gestación.

- A) Feto con rabo corto.
- B) Feto con pié zambo.
- C) Feto con mano y pies zambos. Postura aberrante.
- D) Mismo caso anterior en distinta proyección.



1 cm

Figura 4. Serie de 150 cGy. Fetos de 21 días de edad gestacional.

A) Feto con onfalocele.

B) Feto con onfalocele y pié zambo. Cabeza en hiperextensión dorsal.



Figura 5. Serie de 150 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

A) y B) Feto con onfalocèle y pié zambo. Hiperextensión dorsal de la cabeza.

C) Detalle del mismo caso de las figuras anteriores.

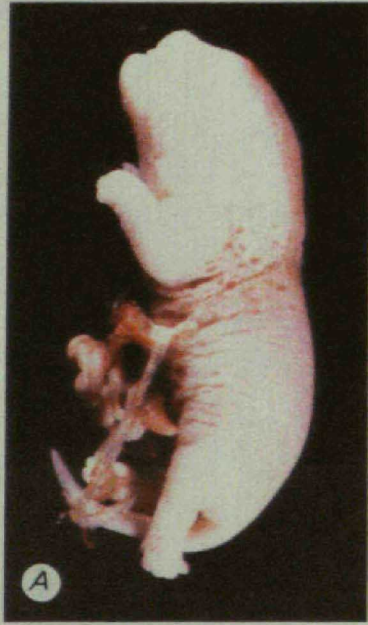


Figura 6. Serie de 150 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

A) Visión lateral de un feto con exencefalia, macroglosia y prognatismo mandibular.

B) Visión frontal del mismo caso.

C) Detalle de la cabeza del feto de las figuras A) y B).

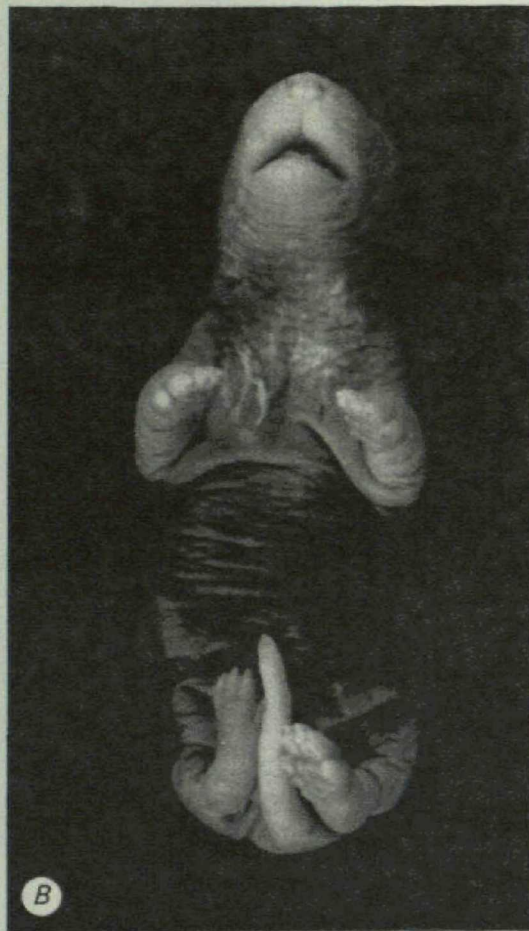
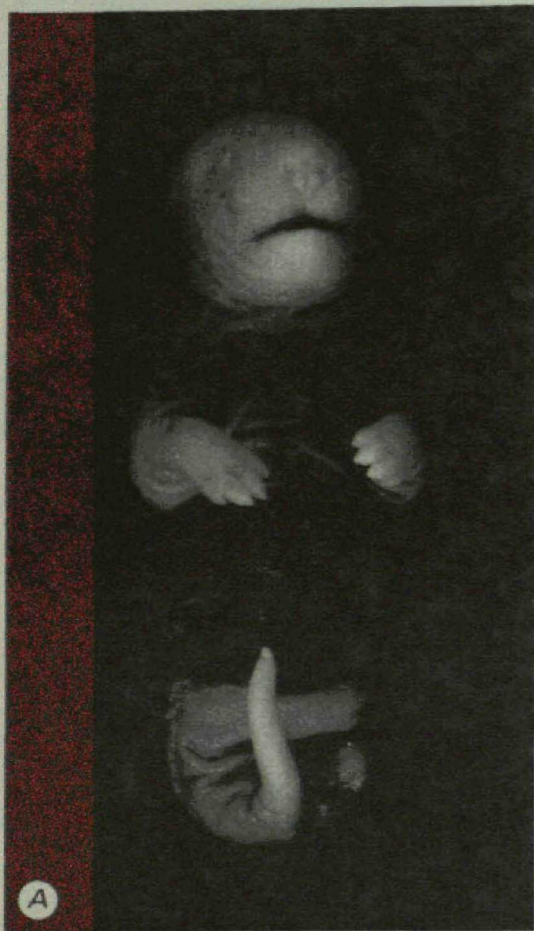
D) Otro caso de exencefalia.



Figura 7. Serie de 150 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

A) y B) Fetos con pié zambo.

C) y D) Fetos con rabo corto.



1 cm

Figura 8. Serie de 150 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

- A) Feto con onfalocelo y pié zambo. Hiperextensión dorsal de la cabeza.
- B) Visión frontal de un detalle de la figura anterior.
- C) Visión lateral del mismo detalle.
- D) Feto con pié zambo bilateral.



Figura 9. Serie de 150 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

A) Feto con severa malformación en la extremidad inferior (sindactilia, atrofia y pié zambo).

B) y D) Visión externa (B) y medial (D) de un pié zambo con sindactilia del primer dedo.

C) Detalle de un feto con rabo muy corto, casi agenésico.

D) Otro caso con una malformación muy severa del rabo.

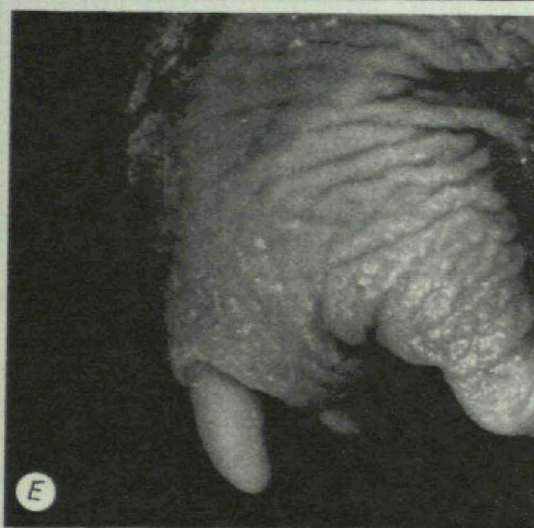
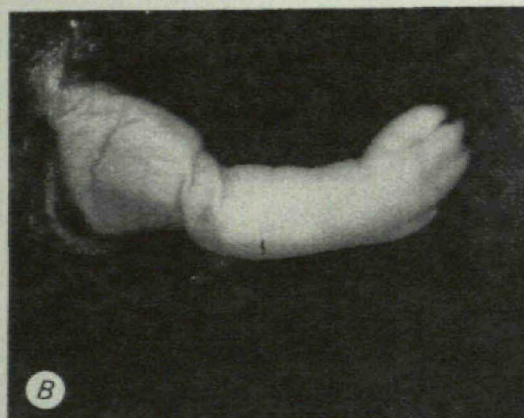


Figura 10. Serie de 10 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

A), B), C), D) y E) Detalles de varios fetos con pié zambo.



1 cm

Figura 11. Serie de 2 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

- A) Visión lateral de un feto con mano y piés zambos.
- B) Detalle de una mano zamba.
- C) Detalle de pié zambo.
- D) Detalle de un pié zambo con postura anómala de los dedos.
- E) Detalle de otro pie zambo.

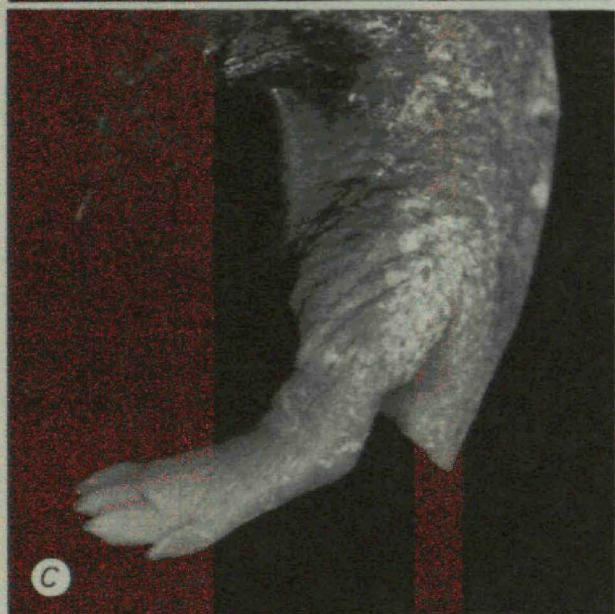
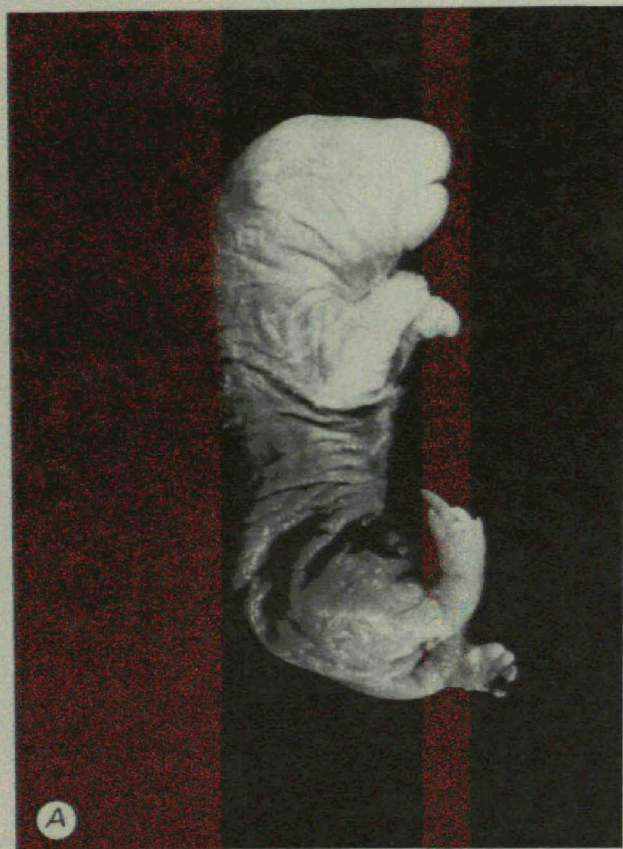


Figura 12. Serie control. Fetos de 21 días de gestación.

Proyección antero-posterior (A) y lateral (B) de radiografías corporales totales de un feto de la serie control.

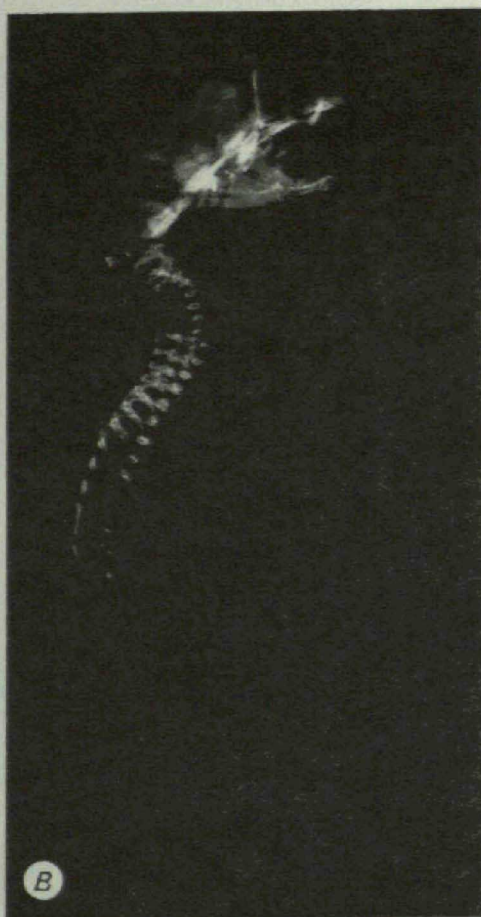
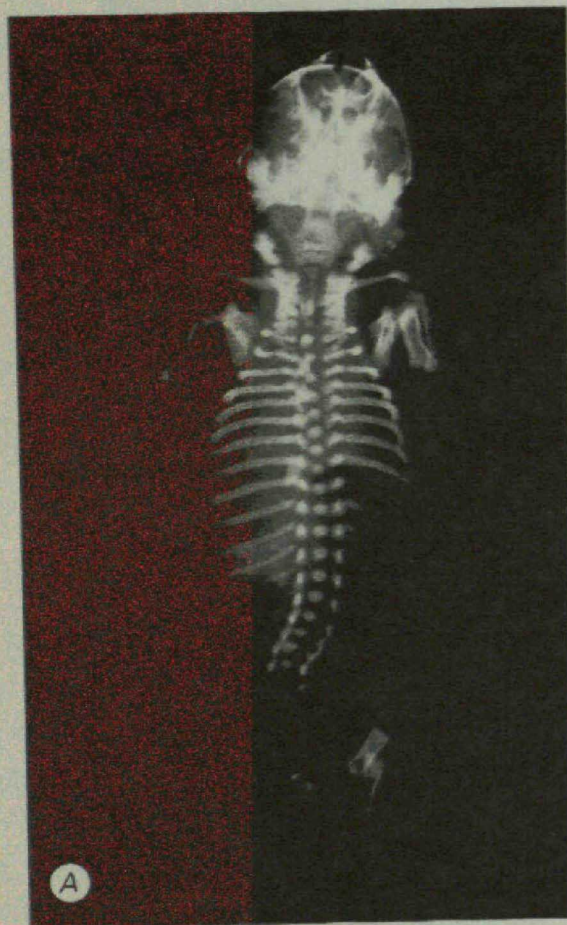


Figura 13. Serie de 150 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

A) Proyección antero-posterior de un feto con severas malformaciones costales (agenesias, fusiones, horizontalizaciones costales) y vertebrales (espina bífida).

B) Proyección lateral de un feto exencéfalo con importantes malformaciones costales.

C) Proyección antero-posterior de un feto con severas malformaciones costales (agenesias, fusiones) y vertebrales (desestructuración con alteración en la osificación de los cuerpos vertebrales de la columna y espina bífida).

D) Proyección lateral de un feto con exencefalia e importantes alteraciones costales.

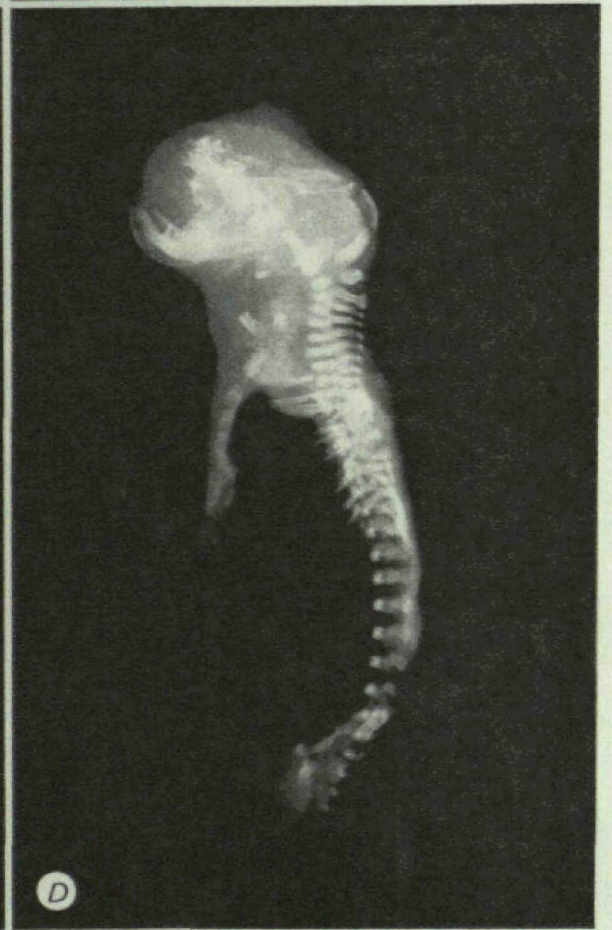
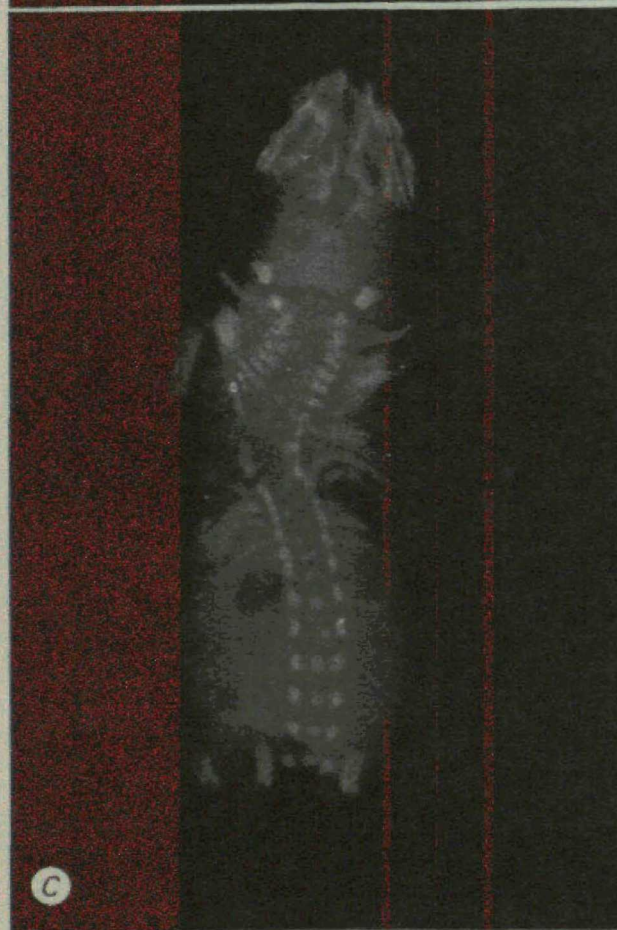
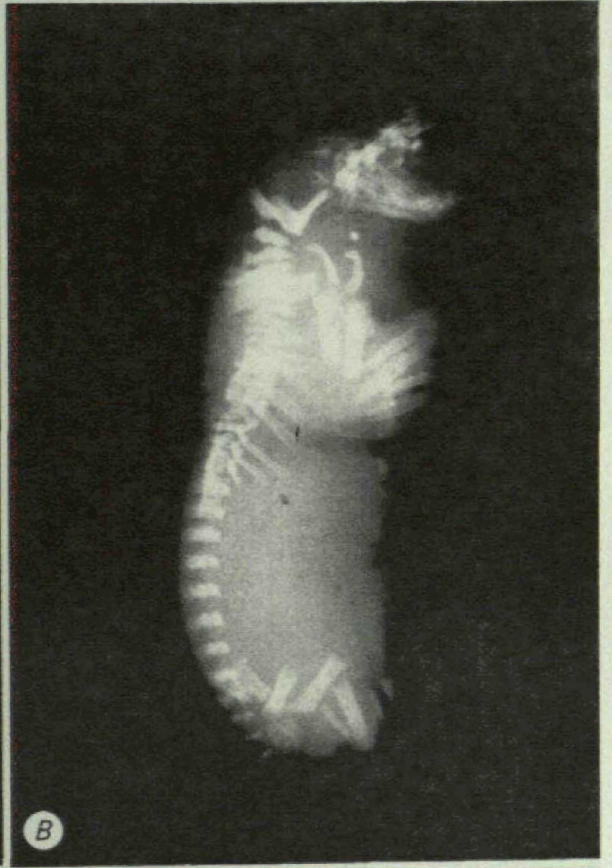


Figura 14. Serie de 150 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

A) Proyección antero-posterior de un feto con fusiones, hipoplasia y agenesia costal. Espina bífida.

B) Proyección antero-posterior de un feto con fusión parcial e hipoplasia costal.

C) Proyección antero-posterior de un feto con costillas horizontales. Fusión costal parcial. Espina bífida.

D) y E) Proyecciones laterales.

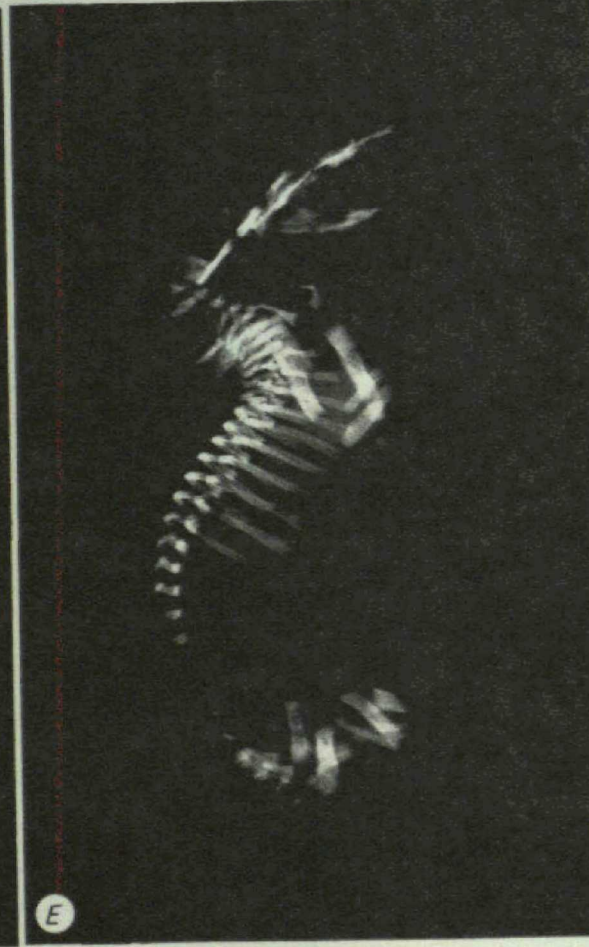
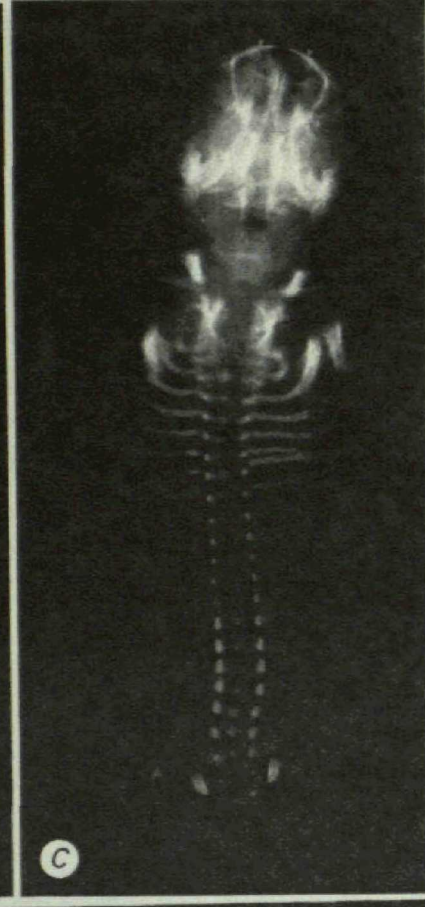


Figura 15. Serie de 150 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

- A) Malformación de cubito y radio(flecha) .
- B) Malformación de fémur (flecha) .
- C) Agenesia de la tibia. Peroné malformado (flecha).
- D) Agenesia de la tibia. Agenesia de metatarsianos (sindactilia)(flecha) .
- E) Malformación tibial (flecha).
- F) Malformación tibial (flecha).
- G) Agenesia de la tibia. Peroné malformado (flecha).
- H) Radiografía de pie zambo.
- I) Agenesia de la tibia. Agenesia de metatarsianos (sindactilia).
- J) Agenesia de la tibia. Agenesia de metatarsianos (sindactilia).
- K) Agenesia de la tibia.

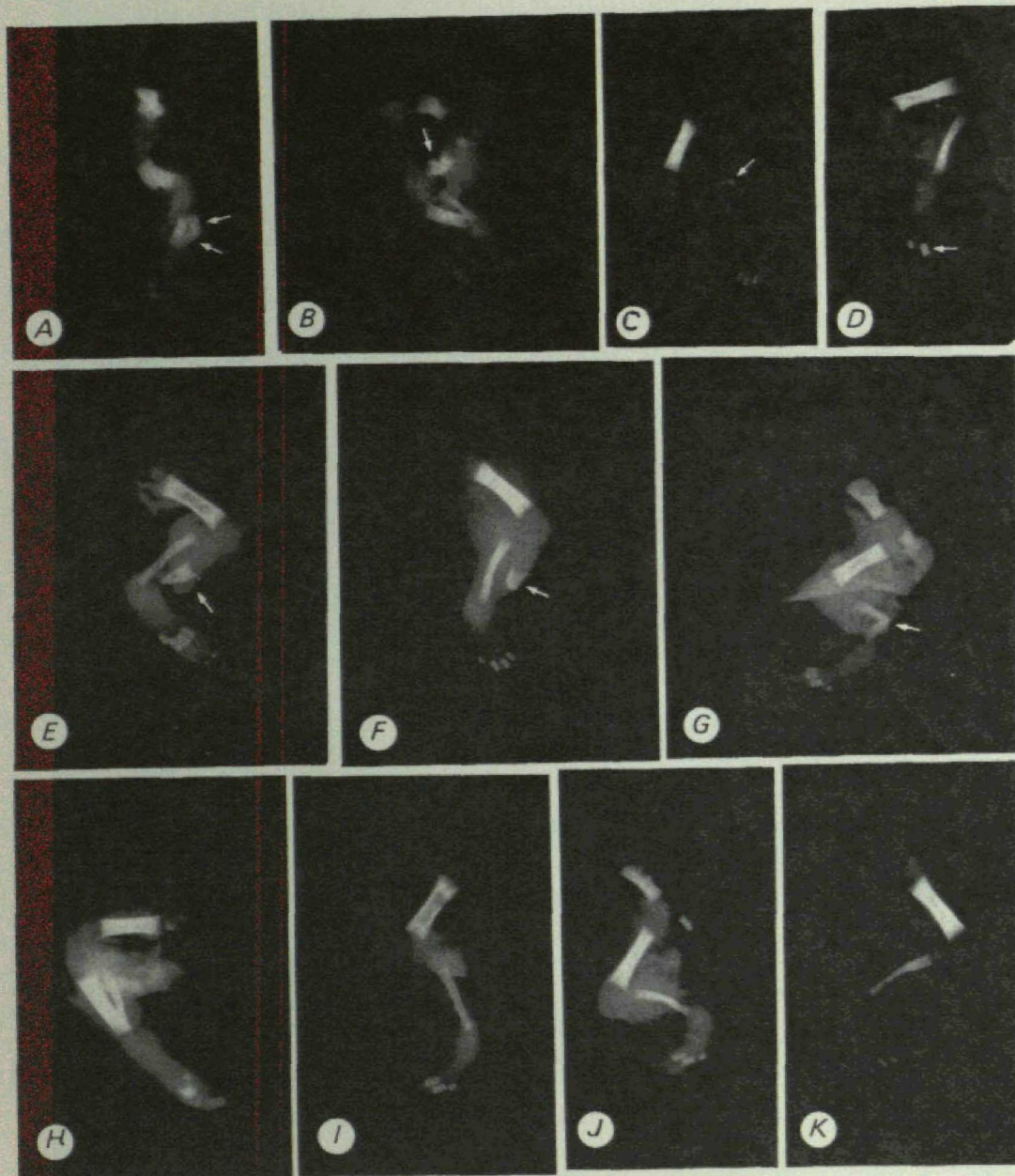


Figura 16. Serie de 2 cGy. Fetos de 21 días de gestación.

Radiografías de fetos enteros en proyección antero-posterior y lateral.



1. The first part of the report deals with the general situation in the field of atomic energy in the Soviet Union. It mentions the rapid development of the atomic energy industry and the role of the Academy of Sciences in this process.

2. The second part of the report deals with the results of the work of the Academy of Sciences in the field of atomic energy. It mentions the achievements in the field of nuclear physics, nuclear engineering, and nuclear medicine.

3. The third part of the report deals with the work of the Academy of Sciences in the field of nuclear physics. It mentions the achievements in the field of nuclear physics, nuclear engineering, and nuclear medicine.

4. The fourth part of the report deals with the work of the Academy of Sciences in the field of nuclear engineering. It mentions the achievements in the field of nuclear engineering, nuclear physics, and nuclear medicine.

5. The fifth part of the report deals with the work of the Academy of Sciences in the field of nuclear medicine. It mentions the achievements in the field of nuclear medicine, nuclear physics, and nuclear engineering.

6. The sixth part of the report deals with the work of the Academy of Sciences in the field of nuclear physics. It mentions the achievements in the field of nuclear physics, nuclear engineering, and nuclear medicine.

11. BIBLIOGRAFIA

7. The seventh part of the report deals with the work of the Academy of Sciences in the field of nuclear engineering. It mentions the achievements in the field of nuclear engineering, nuclear physics, and nuclear medicine.

BIBLIOGRAFIA

1. Alexander, R.E. Radiation limits in perspective. Health Physics. XIX. 2: 1-5. 1991.
2. Yoshimoto, Y.; Neel, J.V.; Schull, W.J. Malignant tumors during the first 2 decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. Am. J. Hum. Genet. 46: 1041-1052. 1990
3. Neel, J.V., Schull, W.J.; Awa, A.A. The children of parents exposed to atomic bombs: estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. Am. J. Hum. Genet. 46: 1053- 1072. 1990.
4. Yamazaki, J.N.; Schull, W.J. Perinatal loss and neurological abnormalities among children of the atomic bomb. Nagasaki and Hiroshima revisited, 1949 to 1989. JAMA 264 (5): 605-609. 1990.
5. Yoshimoto, Y. Cancer risk among children of atomic bomb survivors. A review of RERF epidemiologic studies. JAMA 264 (5): 596-600. 1990.

6. Shimizu, Y.; Schull, W.J.; Kato, H. Cancer risk among atomic bomb survivors. The RERF life span study. JAMA 264 (5): 601-604. 1990.
7. Ichimaru, M.; Ishimaru, T.; Belsky, J.L. Incidence of leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki 1959-1971 by radiation dose, years after exposure, age and type of leukemia. J. Radiat. Res. 19: 262-282, 1978.
8. Bithell, J.F.; Stewart, A.M. Prenatal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from Oxford survey. Br.J. Cancer 35: 271-287. 1975.
9. Jablon, S.; Kato, H. Childhood cancer in relation to prenatal exposure to A-bomb radiation. Lancet 2: 1000-1003. 1970.
10. Shiono, P.H. Chung, C.S.; Myrianthopoulou, N. Preconception radiation, intrauterine diagnostic radiation and childhood neoplasia. J. Natl. Cancer Inst. 65: 681- 686. 1980.
11. Kneale, G.W.; Stewart, A.M. Pre- cancers and hability to others. Br. J. Cancer 37: 448- 457. 1987.
12. Gardner, M.J., Snee, M.P.; Hall, A.J. Results of case- control study of leukemia and lymphoma among young people near sella field nuclear plant.

Br.Med. J. 300:423-429. 1990.

13. Roberts, L. British radiation study throws experts into tizzy. Science 248: 24-25. 1990.

14. Yamazaki, J.N., Wright, S.W.; Wright, P.M. Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. Am.J.Dis.Chil. 87:448-463. 1954.

15. Plummer, G. Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima. Pediatrics 10: 687-693. 1952.

16. Shirabe, R. Medical survey of atomic bomb casualties. Milit. Surg. 113: 251-263. 1953.

17. Miller, R.W. Delayed effects occurring within the first decade after exposure of young individuals to the Hiroshima atomic bomb. Pediatrics 18: 1-18. 1956.

18. Wood, J.W., Johnson, K.L.; Omori, Y. In utero exposure to the Hiroshima atomic bomb: an evaluation of head size and mental retardation twenty years later. Pediatrics 39: 385- 392. 1967.

19. Blot, W.J.; Miller, R.W. Mental retardation following in utero exposure to atomic radiation. Radiology 106: 617-619. 1973.

20. Otake, M.; Yoshimaru, H.; Schull, W.J. Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: a comparison of the T 65 DR and DS 86 dosimetry systems.

Hiroshima. Japan: Radiation Effects Research Foundation. Radiation Effects Research Foundation Technical report 16-87. 1987.

21. Antonov, A.N. Children born during the siege of Leningrad in 1942. J. Pediatr. 30: 250-259. 1947.

22. Pershagen, G. Health effects of Chernobyl. Br. Med. J. 297: 1488-1489. 1988

23. Parazzini, F.; Repetto, F.; Formigaro, M. Induced abortions after the Chernobyl accident. Br. Med. J. 296: 136. 1988.

24. EUROCAT Working Group. Preliminary evaluation of the impact of the Chernobyl radiological contamination on the frequency of central nervous system malformations in 18 regions of Europe. Pediatric and Perinatal Epidemiology 2: 253-64. 1988.

25. Kälen, B. Prenancy outcome in Swedwn after Chernobyl- a study with central health registries. Stockholm: Natinal Board of Health. 1988.
26. Dutton, S.; Harris, F. Health effects of Chernobyl. Br. Med. J. 298: 119. 1989.
27. Akar, N.; Cavdar, A.; Arcasoy, A. High incidence of neural tube defects in Bursa, Turkey. Pediatric and Perinatal Epidemiology. 2: 89-92. 1988.
28. Lüning, G.; Schmidt, M.; Scheer, J. Early infant mortality in West Germany before and after Chernobyl. The Lancet. Nov.4: 1081-83. 1989.
29. Czeizel, A. Infant mortality after Chernobyl. The Lancet 335:161. 1990.
30. Baverstock, K.F. Cleaning up after Chernobyl. Nature 342 : 744. 1989.
31. Gonzalez, A. Proyecto Internacional sobre las consecuencias radiológicas en la URSS del accidente de Chernobyl. Evaluación de los efectos sobre la salud y el medio ambiente y de las medidas de protección (OIEA). Conferencia impartida en el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT).Madrid. 23 de Octubre de 1990.

32. Roentgen, W.C. On a new kind of rays (preliminary communication). Reproducción de una conferencia leída ante el Physikalisch-medizinischen Gesellschaft of Wurzburg. 28 de Diciembre de 1895. Br.J.Radiol. 4:32, 1931.

33. Curie, P.; Curie, Mme P.; Bemont, G. Sur una nouvelle substance fortement radioactive contenue dans la pècheblende. Presentado por M. Becquerel. Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris) 127:1215-1217, 1898.

34. Procedimientos de protección radiológica. Colección Seguridad nº 3. Organismo Internacional de Energía Atómica. Viena 1974.

35. Catalá, J. Física General. Tipografía Artística Puertes S.L. Valencia 1975.

36. Pedraza, V. Bases biológicas de los efectos estocásticos inducidos por la radiación ionizante. Curso sobre Efectos Biológicos Inducidos por la Radiación: Nuevas evidencias. Organizado por el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). Madrid. Mayo 1991.

37. Waggener, R.G. Handbook of Medical Physics. CRC Press. Filadelfia. 1984

38. Stewart, A.; Kneale, G.W. Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. The Lancet. Tomo I: 1185-1188. Junio 1970

39. Racovenau, N.T. Indicaciones del radiodiagnóstico. Crónica de la Organización Mundial de la Salud (OMS). 37 (4):165-168. 1983

40. Hufton, A.P. Radiation dose to the fetus in obstetric radiography. Br. J. Radiol. 52: 735-740. Sept. 1979.

41. Schmitt, G.; Ewen, K. Aspectos de la exposición radiológica de órganos críticos (gónadas y cristalino) en el diagnóstico radiológico. Electromédica 1: 35-38, 1973.

42. Vecchi, A.; Fava, G.; Sichirollo, A.S. La dosis ovárica en las exploraciones histerosalpingográficas. Electromédica 1: 29-34. 1973.

43. Ragozzino, M.W.; Breckle, R.; Lyndon, H. Average fetal depth in utero: Data for estimation of fetal absorbed radiation dose. Radiology 158: 513-515. 1986.

44. Poretti, G.; Mini, R. Sources of error in the determination of the radiation exposure of a population due to diagnostic x-ray examinations. 6th International Congress of International Protection Association. Radiation- risk- protection. Berlin (West), 1984.

45. Werner, A.; Wechsler, O.; Stahl- Kent, V. Radiation doses during hystero-salpingography: implications in early pregnancy. Isr. J. Med. Sci. 22: 468-469. 1986.

46. Brent, R.L. The effects of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves and ultrasound. Clin. Perinatol. 13: 615-648. 1986.

47. Beaudoin, A.R. The Laboratory Rat . Vol. II. Embriology and teratology. Acedemic Press Inc. 1980.

48. Brent, R.L.; Bolden, B.T. Indirect effect of irradiation on embryonic development. Lethal effects of maternal irradiation on first day of gestation in the rat. Rad. Research 36: 563-570. 1968.

49. Hicks, S.P. Developmental malformations produced by irradiation Am.J. Roentgenol. 69: 272-293. 1953.

50. Hicks, S.P. Mechanism of radiation anencephaly, anophtalmia and pituitary anomalies; repair in mammalian embryo. Arch. Path. 57: 363-378 May 1954.

51. Rugh, R. X-ray induced teratogenesis in the mouse and its possible significance to man. Radiology 99: 433-443. 1971.

52. Hanson, F.B. Effects of x-rays on the albino rat. Anat. Rec. 24: 415-419. 1923.

53. Feldweg, P. Ein ungewöhnlicher fall von fruchtschädigung durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 26: 799-801. 1927.

54. Goldstein, N.L.; Murphy, D.P. Microcephalic idiocy following radium therapy for uterine cancer during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 18: 189-195. 1929.

55. Goldstein, N.L.; Murphy, D.P. Defective children born after post-conception pelvic irradiation. Am. J. Roentgenol. 22: 322-331. Oct. 1929.

56. Job, T.T.; Leibold, G.J.; Fitzmaurice, H.A. Biological effects of roentgen rays; determination of critical periods in mammalian development with x-rays. Am. J. Anat. 56: 97-117. 1935.

57. Warkany, J.; Schraffenberger, E. Congenital malformations induced in rats by roentgen rays. Skeletal changes in the offspring following a single irradiation of the mother. Am. J. Roentgenol. 57: 455-463. April 1947.

58. Russell, L.B. X-ray induced developmental abnormalities in the mouse and their use in the analysis of embryological patterns. I External and

- gross visceral changes. J. Exp. Zool. 114: 545-602. 1950.
59. Russell, L.B.; Russell, W.L. Radiation hazards to the embryo and fetus. Radiology 58 :369-376, 1952.
60. Russell, L.B. Radiation- induced presumed somatic mutations in the house mouse. Genetics 42: 161-175. 1957.
61. Russell, L.B.; Badgett, S.K.; Saylor, C.L. Comparison of the effects of acute, continuous and fractionated irradiation during embryonic development. Buzzatti - Traverso A. A. (ed.): A special supplement to International Journal of Radiation Biology: Immediate and Low-Level Effects of Ionizing Radiation. Conferencia de Venecia. London. Taylor and Francis 343- 359. 1959.
62. Stewart, A.; Webb, J.; Hewitt, D. A survey of childhood malignancies. Br. Med. J. I : 1495-1503. Jun., 1958.
63. Murphree, R.L.; Pace, H.B. The effects of prenatal radiation on postnatal development in rats. Radiation Research. 12: 495-504. 1960.
64. Rugh, R. Low levels of x-irradiation and the early mammalian embryo. Am. J. Roentgenol. 87: 559-566. 1962.

65. Rugh, R.; Duhamel, L.; Osborne, A.W.; Varma, A. Persisting stunning following x-irradiation of the fetus. Am. J. Anat. 115: 185-198. 1964.
66. Rugh, R.; Duhamel, L.; Skaredoff, L. Relation of embryonic and fetal x-irradiation to life - time average weights and tumor incidence in mice. Proc. Soc. Biol. Med. 121: 714-718. 1966.
67. Rugh, R.; Wohlfrohm, M.; Varma, A. Low dose x-ray effects on the pre-cleavage mammalian zygote. Radiation Research 37: 401-414. 1969.
68. Coppenger, C.J.; Brown, S.O. The gross manifestations of continuous gamma irradiation on the prenatal rat. Radiation Research 31: 230-242. 1967.
69. Jacobsen, L. Low dose x-irradiation and teratogenesis. Verlag Munksgaard. Copenhagen. 1968.
70. Nokkentved, K. Effects of diagnostic radiation upon the human fetus. Verlag Munksgaard. Copenhagen. 1968.
71. Brent, R.L. The response of the 9 1/2 day old rat embryo to variations in exposure rate of 150 R x-irradiation. Radiation Research 45: 127-136. 1971.

72. Kinlen, L.J.; Acheson, E.D. Diagnostic irradiation, congenital malformations and spontaneous abortion. Br. J. Radiol. 41: 648-654. 1968.
73. Miller, R.V.; Blot, W.J. Small head size after in-utero exposure to atomic radiation. The Lancet . Oct. 14:784-787. 1972.
74. Neumeister, K. Findings in children after radiation exposure in utero from x-ray examination of mothers. Results from children studied after one to seven years. Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA). IAEA-SM-224/701 119-133. Viena 1978.
75. Michel, C.; Fritz-Niggli, H. Radiation-induced developmental anomalies in mammalian embryos by low doses and interaction with drugs, stress and genetic factors. Organismo Internacional de Energía atómica. IAEA-SM-224/802 . 397-408. Viena. 1978.
76. Leenhouts, H.P.; Chadwick, K.H. The association between stochastic effects, non-stochastic effects and celular damage: low dose implications. International Symposium on the biological effects of low level radiation with special regard to stochastic and non-stochastic effects. International Atomic Energy Agency (IAEA)-SM-266/45. Venecia. Ap.1983.

77. Otake, M.; Schull, J.W. In utero exposure to A-Bomb radiation and mental retardation. A reassessment. Br. J. Radiol. 57. 409-414. 1984.

78. Harjulehto, T.; Aro, T.; Rita, R.; Rytömaa, T.; Saxen, L. The accident at Chernobyl and outcome of pregnancy in Finland. B.M.J. 298: 995-7. 1989.

79. Radiation dose limit for embryo and fetus in occupationally- exposed women. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). Report nº 53. Washington. Mar.1977.

80. Medical radiation exposure of pregnant and potentially pregnant women. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). Report nº 54. Washington. Jul.1977.

81. Datos y Opiniones sobre las radiaciones de baja intensidad. Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA). Viena. Diciembre. 1981.

82. Procedures to minimize diagnostic x-ray exposure of the human embryo and fetus. Radiation recommendation series. Bureau of Radiological Health (BRH). U.S. Department of Health and Human Services. Maryland. August.1981.

83. Criterios aplicables a las exploraciones de radiodiagnóstico. Informe técnico sobre indicaciones y limitaciones de las principales exploraciones

de radiodiagnóstico. Organización Mundial de la Salud (OMS). Ginebra 1983.

84. Quantitative bases for developing a unified index arm. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Publicación nº 45. París.1985.

85. Facing up to the Chernobyl accident. Edit. Nature. 351: 1. Mayo 1991.

86. Dickman, S. World researchers to take a closer look at Chernobyl. Nature 351:4. Mayo 1991.

87. Dickman, S. Chernobyl effects not as bad as feared. Nature 351: 335.1991.

88. Schmahl, W.; Meyer.; Kriegel,H.; Tempel,K.H. Cartilaginous metaplasia and overgrowth of neurocranium skull afetr x-irradiation in utero. Virchows Arch. A. Path. 384: 173-184. 1979.

89. Kusama,T.; Sugiura,N.; Kai ,M. Combined effects of radiation and caffeine on embryonic development in mice. Radiation Research 117: 273-281. 1989.

90. Brent,R.L. Effects on embryonic and fetal exposure to x-ray. Teratology 21 (3):281-297. 1980.

91. Roux, C.H.; Elephant, E.; Gaboriaud, G. Association of microwaves and ionizing radiation: potentiation of teratogenic effects in the rat. *Radiation Research* 108: 317-326. 1986.
92. Michel, C.; Fritz-Niggli, H. Teratogenic interaction between cadmium and radiation in mice. *Experientia* 42: 80-81. 1986.
93. Michel, C. Radiation embryology. *Experientia* 45: 69- 77. 1989.
94. Russell, L.B. Effects of low doses of x-rays on embryonic development in the mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95:174-178. 1957.
95. Michel, C.; Fritz-Niggli, H. Eye and brain anomalies in prenatal mice following maternal drug administration and low level radiation. *Radiation risks to the developing nervous system* 323-336. Gustav Fisher Stuttgart. 1986.
96. Friedberg, W.; Faulkner, D.; Neas, B. Dose incidence relationships for anencephalia, anophthalmia and prenatal mortality in mouse embryos irradiated with fission neutrons or 25 Kv x-rays. *Int. J. Radiat. Biol.* 52: 223-236. 1987.
97. Uma Devi, P.; Hande, M.P. Effect of low dose of 70 Kv x-rays on the intrauterine development in mice. *Experientia* 46: 511-513. 1989.

98. Tanaka, H.; Iwasaki, S.; Arima, M. Effects of combinations of maternal agents on the fetal cerebrum in rat. Etanol olr caffeine with x-irradiation in utero. Brain & Development 7: 10-20. 1985.
99. Michel, C. ; Balla, I. Interaction between radiation and cadmium or mercury in mouse embryos during organogenesis. Int. J. Radiat. Biol. 51, 6: 1007-1009. 1987.
100. Rugh, R. The impact of ionizing radiations on the embryo and fetus. Am. J. Roentgenol. 89: 182. 1963.
101. Wood, J.W.; Johnson, K.G.; Omori, Y. In utero exposure to the Hiroshima atomic bomb. An evaluation af head size and mental retardation: twenty years later. Pediatrics 39 (3); 385-392. 1967.
102. Blood, W.J.; Miller, R.W. Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. Radiology 106 :617-619. 1973.